FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1909 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 31 Mars 1909, à 1 heure

PAR

Mlle Rachel TCHERNIAC
Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA PATHOGÉNIE

DE

l'Anémie pernicieuse progressive

Président : M. ROGER, *professeur*

Juges MM. BLANCHARD, *professeur*
BRISSAUD, *professeur*
DESGREZ, *agrégé*

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

PARIS
LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE
JULES ROUSSET
1, Rue Casimir-Delavigne, 1

1909

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN	M. LANDOUZY
PROFESSEURS.	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et Chimie générale	GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	BRISSAUD, DEJERINE
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	Pierre MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	HARTMANN
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	GILBERT
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	HAYEM, DIEULAFOY, DEBOVE, LANDOUZY
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND
Clinique chirurgicale	DELBET, QUENU, RECLUS, SEGOND
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN
Clinique d'accouchements	PINARD, BAR, RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN

Agrégés en exercice

MM.

AUVRAY	CUNEO	LAUNOIS	NOBECOURT
BALTHAZARD	DEMELIN	LECENE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BEZANÇON (F.)	DUVAL (P.)	LENORMANT	PROUST
BRINDEAU	GOSSET	LOEPER	RENON
BROCA (A.)	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL
CARNOT	JEANSELME	MARION	SICARD
CASTAIGNE	JOUSSET (A.)	MORESTIN	ZIMMERN
CLAUDE	LABBÉ (M.)	MULON	
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE LE DOCTEUR TCHERNIAC

A MA MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MES FRÈRES

A MES SŒURS

A MES AMIS

LE GÉNÉRAL ET MADAME PERCIN

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER

Professeur à la Faculté de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR MAURICE LETULLE

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
Membre de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'honneur

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

De la Pathogénie de l'Anémie Pernicieuse Progressive

INTRODUCTION

Des relations d'amitié avec la famille d'un artiste très connu d'une de nos grandes villes de l'Est nous ont amené à nous intéresser d'une façon particulière à la maladie dont il était atteint, une anémie pernicieuse progressive qui causa il y a peu d'années sa mort prématurée.

Cette affection est considérée comme très rare dans notre pays ; cela explique le fait que parmi les nombreux médecins consultés, un seul, neuropathologiste suisse des plus distingués, fit le diagnostic de la maladie. La *Revue médicale de l'Est* (1) consacre quelques lignes à l'observation de ce malade : « Il s'agit d'une affection du sang, d'une anémie pernicieuse survenue chez un homme d'une cinquantaine d'années, qui avait été traité d'abord pour une neurasthénie, explicable d'ailleurs par le surmenage intellectuel

1. *Revue médicale de l'Est*, 1er avril 1905.

et physique auquel il avait été soumis : sauf une légère hypertrophie du foie, qui était lisse et sans bosselures, les organes étaient absolument sains, mais il existait une décoloration complète de la peau et des muqueuses, et des souffles anémiques très caractérisés ; le nombre des globules rouges était diminué de moitié et l'hémoglobine ne s'élevait qu'à 45 0/0 du taux normal.

« Vers la fin de la maladie, le sujet présenta de légères poussées fébriles, de l'œdème cachectique des membres inférieurs, des troubles gastriques, et il finit par succomber en pleine connaissance à un affaiblissement progressif.

« Le sang montre des altérations graves des globules rouges : à côté d'hématies de volume normal, on en voit d'autres de dimensions exagérées et surtout une certaine quantité de globules nains. De plus beaucoup de globules sont déformés et présentent l'aspect en massue ou en raquette de la poikïlocytose.

« Pour être complète, cette observation aurait exigé une étude des globules blancs du sang : cet examen n'a pas été possible, tout ce qu'on peut dire, c'est qu'il n'existait pas de leucémie. »

La lecture d'un article publié par Syllaba (1) de Prague sur la maladie de Biermer, celle d'un ouvrage anglais dû à Hunter (2) et traitant du même sujet nous donnèrent le désir de reproduire en abrégé leurs observations et leurs théories sur la pathogénie de cette affection.

---

1. Lad. Syllaba. « Sur la pathogénie de l'anémie pernicieuse. » *Archives générales de Médecine*, septembre 1904.
2. Hunter. *Pernicious anæmia*, 1901.

M. le Dr Maurice Letulle a bien voulu nous encourager à faire ce modeste travail. Nous lui adressons, avec l'expression de notre grande reconnaissance, nos plus sincères remerciements pour la bienveillance qu'il n'a cessé de nous témoigner depuis que nous avons la faveur de suivre son enseignement.

M. le professeur Roger a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse. Nous lui en exprimons notre profonde gratitude.

Nos remerciements vont aussi à tous les amis qui de près ou de loin nous ont témoigné de l'intérêt pendant la durée de nos études.

HISTORIQUE

Dans l'introduction de son ouvrage bien connu : *Des effets constitutionnels et locaux de la maladie des capsules surrénales*, ADDISON écrivait en 1855 :

« Comme préface à mon sujet, il sera peut-être intéressant et profitable d'exposer rapidement les circonstances et les observations qui m'ont amené à mes convictions actuelles.

« Pendant une longue période, j'ai rencontré par ci par là une forme très remarquable d'anémie générale, se présentant sans cause déterminée, forme dans laquelle il n'y avait pas eu de pertes de sang antérieures, de diarrhée affaiblissante, de chlorose, de purpura, ni de maladie rénale, splénique, miasmatique, glandulaire, strumeuse ou maligne. C'est pourquoi, en parlant de cette maladie dans mes cours, je lui ai donné, sans grande raison peut-être, le nom d'idiopathique pour la distinguer des autres formes d'anémie où l'on peut rencontrer quelques-unes des causes ordinaires ou occasionnelles de cette affection.

« La maladie présentait dans tous les cas le même caractère général, suivait une marche identique et, à de rares exceptions près, se terminait de la même façon après une période de temps plus ou moins longue.

« Elle se rencontre dans les deux sexes, en général,

mais pas exclusivement dans la période moyenne de la vie ; et d'après ce que j'ai vu jusqu'à présent, principalement chez des individus grands et forts, ayant une tendance marquée à se laisser envahir par l'embonpoint.

« Cette maladie se déclare d'une façon si lente et si insidieuse que le malade ne peut guère assigner une date précise au début de ses sensations de fatigue, qui deviendront si marquées dans la suite.

« Le visage est pâle, le blanc des yeux nacré, l'aspect général plutôt indolent que ravagé, le pouls est peut être large, mais remarquablement mou et dépressible ; il est parfois légèrement bondissant, surtout à l'occasion d'une excitation même minime.

La faculté de faire un effort va en diminuant et chaque tentative d'exercice s'accompagne d'un sentiment pénible de faiblesse avec anhélation ; les palpitations du cœur se produisent avec facilité ; la surface de tout le corps est pâle et de couleur rappelant celle de la cire ; les lèvres, les gencives et la langue paraissent exsangues ; la flaccidité des chairs augmente ; l'appétit est absent ; une faiblesse extrême accompagnée de langueur apparaît ; le moindre exercice, la plus légère émotion donnent lieu à des palpitations et à de l'essoufflement ; un œdème léger peut apparaître autour des malléoles. La faiblesse devient excessive ; le malade ne peut plus quitter son lit, il a quelquefois le délire ; il tombe dans un état de prostration et de demi-coma et finit par expirer.

Souvent néanmoins les malades présentent jusqu'à la fin, même après plusieurs mois de maladie, une apparence de

force et un embonpoint qui forment un contraste frappant avec la faiblesse et l'épuisement qui les accablent.

« A l'exception d'un seul peut-être, les malades que j'ai observés n'ont pas été améliorés par les moyens thérapeutiques et ont succombé à leur affection au bout d'un temps plus ou moins long.

« A l'autopsie je n'ai jamais trouvé de lésions organiques qui puissent être considérées comme une cause proportionnée à d'aussi graves conséquences.

« Cependant, ayant remarqué que cette affection atteignait toujours des gens enclins à l'obésité, j'ai été conduit tout naturellement à penser que la dégénérescence graisseuse, sous une forme quelconque, n'était pas étrangère à la production de cette maladie. Je ferai remarquer que dans la dernière de mes observations le cœur avait subi effectivement la dégénérescence graisseuse, de même qu'une portion du ganglion semi-lunaire et du plexus solaire, examinés au microscope par M. Quekett. »

Addison décrivait en ces termes une maladie qu'on n'avait point observée jusqu'à ce jour. Il ne la connaissait lui-même que depuis 1849. Sous le nom *d'anémie idiopathique* elle commença à être connue des observateurs anglais et des cas furent décrits par Wilks (1857), Bristowe (1858), Habershon (1863) et d'autres.

Déjà avant la description magistrale d'Addison en 1855, un cas typique de cette affection avait été publié par Barclay sous le titre de « mort par anémie » (1837).

En même temps on en observait des cas sur le continent ; Lebert (1858) et Cazenave (1860) la décrivent sous le nom *d'anémie essentielle*.

Wagnér (1863) l'observe également. Trousseau en parle dans ses cliniques (1868) : « Il est, dit-il, une anémie survenue lentement à la suite de fatigues ; cette anémie ne peut en général être modifiée par les martiaux et s'accompagne d'une faiblesse excessive et d'une inappétence invincible ; quoi que nous fassions les malades meurent avec un insurmontable dégoût, avec une fièvre vive, une soif ardente et les recherches anatomiques ne nous révèlent rien si ce n'est une pâleur universelle des tissus et une profonde altération du sang. »

Cependant la communication d'Addison n'était pas universellement connue ; aussi, lorsqu'en 1891 la même maladie fut décrite par un observateur suisse, Biermer, de Zurich, sous le nom d'anémie pernicieuse progressive, on crut à la découverte d'une maladie nouvelle. Dans sa communication Biermer décrivit une forme d'anémie pernicieuse progressive, qu'il avait souvent observée et qui paraissait être associée en général à la dégénérescence graisseuse de l'appareil circulatoire ; comme conséquence de ces lésions, il avait rencontré des hémorragies capillaires sous la peau, la rétine, les méninges du cerveau et les membranes séreuses. Il en avait observé plusieurs cas pendant les cinq dernières années et avait déjà fait une communication à ce sujet en 1868. Depuis cette époque le nombre de ses observations était monté à quinze ; ce nombre relativement élevé lui permit de penser que cette maladie n'était pas rare, dans le canton de Zurich tout au moins. Elle frappait les gens pauvres, spécialement des femmes âgées de plus de trente ans, chez lesquelles la misère et l'état puerpéral paraissaient jouer le rôle de cau-

ses favorisantes. On la rencontrait cependant aussi chez des sujets jeunes ou âgés des deux sexes. Le malade le plus jeune avait quinze ans, le plus âgé cinquante-deux. Comme facteurs étiologiques, il signalait une nourriture insuffisante et mal appropriée, un milieu insalubre, la diarrhée, en particulier la diarrhée persistante, quelquefois des hémorragies.

La cause la plus commune, d'après ses observations, était la diarrhée chronique avec ou sans troubles gastriques.

La chlorose ne paraissait pas être une cause fréquente, pas plus que les affections de la rate ou la malaria.

Les seules lésions organiques qu'il ait trouvées dans certains cas et qu'il ait pu considérer comme la cause de la maladie étaient des ulcères folliculaires du côlon.

Les symptômes sont les suivants :

1° Des signes d'anémie et d'hydrémie : une grande pâleur, une nutrition ralentie mais sans disparition de la graisse sous-cutanée, à l'inverse de ce qui a lieu dans le cancer ou la tuberculose ; souvent un teint d'un blanc jaunâtre sans jaunisse ; dans les cas avancés un œdème léger généralisé à la face, aux pieds, aux mains et un peu d'ascite ;

2° Les symptômes habituels de l'anémie ; faiblesse, vertiges, palpitations ;

3° Troubles digestifs secondaires à l'anémie : anorexie, digestions lentes ; quelquefois des sensations pénibles dans la région stomacale ; très souvent de la diarrhée périodique ;

4° Troubles de la circulation : bruits de souffle à l'auscultation du cœur et des gros vaisseaux. Au cœur ces bruits sont quelquefois si marqués qu'ils font croire à

u ne lésion valvulaire. Habituellement systoliques, ils sont plus rudes à la base qu'à la pointe où ils présentent un caractère plutôt soufflant.

Ces bruits n'apparaissent pas toujours dès le début de la maladie, mais sont constants à la fin et deviennent de plus en plus marqués. Dans les artères du cou ces bruits s'entendent également ; on les perçoit parfois aussi dans la veine jugulaire.

Sous l'influence d'une excitation l'impulsion cardiaque devient irrégulière et la matité du cœur augmente souvent ; le tableau clinique rappelle de très près celui d'une affection cardiaque et peut faire croire à l'existence d'une endocardite, surtout quand il y a de la fièvre.

Après la mort cependant on ne trouve à l'autopsie aucune lésion de ce genre, il existe simplement une dégénérescence graisseuse partielle du muscle cardiaque.

Les battements du cœur sont généralement accélérés : le pouls, irrégulier, n'est jamais fort.

La fièvre n'est pas constante, mais on la rencontre de temps en temps dans presque tous les cas ; quelquefois elle est très légère, d'autres fois plus marquée ; elle n'affecte aucun type spécial et ne dure pas longtemps. Dans un cas elle a pris, pendant un certain temps, les allures d'une fièvre typhoïde et le malade fut admis comme typhique à l'hôpital. Habituellement elle est légère et survient sans cause apparente ; aussi pour abréger l'appelle-t-on souvent en clinique *fièvre anémique*.

Biermer considère la fièvre comme étant liée au terrain ; mais il admet aussi comme causes de la fièvre les petites hémorragies disséminées dans le corps ainsi que les

troubles gastriques. Il n'a pas découvert de causes locales bien définies.

Les hémorragies rétiniennes sont intéressantes ; elles existent généralement même dans les cas où il n'y a pas de troubles subjectifs de la vision.

Elles sont parfois absentes au début de la maladie et ne font leur apparition que tardivement.

Dans un cas elles furent assez graves pour occasionner la perte subite de la vision de l'œil gauche ; on les découvrit à l'autopsie ; elles formaient un dessin très caractéristique.

Les hémorragies sous-cutanées et les pétéchies ne sont point fréquentes. On n'observa qu'une seule fois une hématurie et une épistaxis ; l'albuminurie est exceptionnelle.

Les hémorragies capillaires dans le cerveau, l'arachnoïde et la pie-mère sont au contraire fréquentes et ne se manifestent souvent par aucun symptôme particulier pendant la vie. Un des malades de Biermer succomba à une vaste hémorragie capillaire intra-cérébrale. Un autre fut pris subitement d'une douleur dans la jambe et le bras droits, de troubles du langage, d'hémiplégie droite (avec paralysie faciale). Tous ces symptômes disparurent au bout d'une demi-heure.

Dans les derniers temps de la maladie il y a souvent du délire.

La maladie suit dans tous les cas la marche d'une anémie et d'une hydrémie progressives accompagnées en apparence d'une affection cardiaque en voie d'évolution, d'hémorragies capillaires accidentelles, d'épanchements

séreux, de fièvre survenant de temps à autre, d'anorexie et de diarrhée fréquente.

La pneumonie et l'érysipèle sont des complications rares.

La terminaison fatale est habituelle.

Un seul des malades quitta l'hôpital amélioré.

A l'autopsie on trouve généralement la dégénérescence graisseuse des fibres musculaires du cœur et des petits vaisseaux. Les premières nous expliquent l'existence des bruits de souffle perçus au niveau du cœur pendant la vie, tandis que les secondes nous éclairent sur la pathogénie des hémorragies capillaires.

Les fibres musculaires sont jaunâtres, la cloison interventriculaire présente souvent les mêmes altérations. Il est toutefois exceptionnel de rencontrer une dégénérescence graisseuse excessive.

Les grosses artères ne présentent rien d'anormal, si ce n'est une dégénérescence graisseuse très légère de la tunique interne. Cette dégénérescence graisseuse se voit fréquemment dans les petites artères du rein et surtout dans les capillaires, en particulier dans ceux du cerveau. Dans trois cas, on trouva de petits épanchements étalés sur l'arachnoïde sans aucun signe de pachyméningite ; il est donc probable qu'ils étaient d'origine purement hémorragique et liés aux altérations graisseuses des capillaires.

Les hémorragies capillaires dans le cerveau, la rétine, l'endocarde et le péricarde étaient dues sans doute aux troubles de la nutrition des parois vasculaires.

Les altérations des parois cardiaques et vasculaires étaient attribuables au changement de composition du

liquide sanguin et pouvaient être assimilés à la dégénérescence graisseuse qui se produit dans les tissus privés de sang.

Le foie, la rate et les reins n'offraient rien de particulier.

La maladie ainsi décrite par Biermer était évidemment identique à l'anémie idiopathique d'Addison, à l'anémie essentielle de Lebert, à l'anémie grave de Trousseau.

Ce n'était donc pas une maladie nouvelle comme le pensaient Biermer et d'autres auteurs. Cette constatation ne diminue d'ailleurs en rien l'originalité et l'intérêt des observations de Biermer. La communication d'Addison lui était évidemment inconnue ; il décrivit la maladie telle qu'il l'avait rencontrée dans l'exercice de sa profession et, chose importante, alors que les premières observations d'anémie pernicieuse étaient demeurées jusque là isolées et peu nombreuses, celles de Biermer attirèrent l'attention générale et donnèrent l'éveil à un grand nombre d'observateurs. C'est en cela que consiste le principal mérite de Biermer.

Il ajouta, en plus, deux points essentiels à la description magistrale d'Addison : nous voulons parler des hémorragies rétiniennes pendant la vie et de la fièvre.

Mais il est en désaccord avec Addison sur un point capital. En effet, tandis que pour Addison l'anémie pernicieuse survient sans cause apparente et ne semble pas relever des facteurs qui donnent naissance aux anémies banales, elle serait d'après Biermer une maladie des classes pauvres et se rencontrerait précisément avec le plus de fréquence chez les gens exposés à devenir anémiques

en raison des mauvaises conditions dans lesquelles ils vivent.

L'opinion de Biermer, diamétralement opposée, comme on le voit, à celle d'Addison, eut une influence marquée sur tous les travaux publiés à ce sujet dans les années qui suivirent.

Ces travaux attirèrent de plus en plus l'attention sur l'anémie progressive et d'importantes contributions parurent successivement.

Nous citerons ici celles d'Immermann, de Bâle (1874 et 1875), de Quincke (1877), de Lebert (1876), Scheby-Buch (1876), Pepper (1875), Lépine (1877), Osler et Gardner (1877), Cohnheim (1876), Byron Bramwell (1877) et Stephen Mackenzie (1878).

L'étude d'Immermann est particulièrement intéressante. Il attira l'attention sur la fièvre qu'il attribua à la grande diminution dans le nombre des globules rouges. Il fit aussi ressortir la ressemblance entre l'anémie pernicieuse progressive et l'anémie dite *tropicale* due à la présence dans l'intestin de l'ankylostome duodénal. Il distingue deux formes d'anémie pernicieuse : l'une *primaire* due à l'appauvrissement du sang, atteignant des individus antérieurement bien portants, tout à fait spontanée en apparence et ne dépendant pas d'une maladie ou de causes d'affaiblissement ; elle atteint le dernier degré et se termine fatalement par la mort sans qu'on puisse découvrir à l'autopsie de lésions imputables à une autre cause qu'à l'anémie elle-même. Ces cas d'anémie primaire ne sont pas très communs.

Le second groupe, forme *secondaire*, est dû sinon com-

plètement du moins en partie, à des causes connues. Ces cas ressemblent au début à une anémie banale ou secondaire ; ils prennent dans la suite un caractère particulièrement grave et ne le quittent plus, même quand dans l'intervalle, les causes apparentes du début ont cessé d'exister.

Pour Immermann, l'étiologie de la maladie est entourée d'obscurité.

Etant donnée la fréquence de la misère, du surmenage, des mauvais logements, conditions qui suffisent d'après Biermer à engendrer dans certains cas l'anémie pernicieuse, il s'explique difficilement la rareté de cette dernière maladie.

Il ne comprend pas pourquoi la misère sociale, les grossesses, la diarrhée, les épistaxis engendrent l'anémie pernicieuse relativement souvent à Zurich, alors que dans la ville de Bâle toute voisine, les individus soumis aux mêmes influences ne la contractent que très rarement. Sur 7.000 malades, il n'en a rencontré que 5 atteints de cette affection, et aucun d'eux n'a souffert de privations. Aussi n'accorde-t-il aux facteurs étiologiques admis par Biermer qu'une importance accessoire et non capitale.

La contribution de Quincke nous apporta des renseignements importants au point de vue des symptômes, des altérations sanguines et de l'anatomie pathologique de l'anémie progressive.

Il en décrit 10 cas. Dans la moitié de ces cas, il trouve de grandes variations dans le diamètre des globules rouges et dans 3 cas, il remarque en plus des changements remarquables dans leur forme. Il donne le nom de *poikilo-*

cytosis à ces changements de forme et de volume.

Dans plusieurs cas, il ne constata pas à l'autopsie de dégénérescence graisseuse du cœur ; il n'observa pas non plus dans la moelle des os les altérations décrites par Pepper et Cohnheim, mais il décela une augmentation du fer hépatique, caractérisée par la présence de pigments dans le foie. Dans deux cas, il trouva également du fer dans les reins et le pancréas.

On devait montrer plus tard l'importance de cette constation, qui n'attira pas spécialement l'attention au moment où Quincke la fit.

Il ne considère l'anémie pernicieuse que comme une anémie excessivement intense et arrivée à un degré extrême. Elle peut se produire de beaucoup de façons différentes et résulte d'une foule d'états morbides. Des pertes de sang, des diarrhées chroniques, une alimentation insuffisante sont capables de lui donner naissance, à condition toutefois que leur action soit suffisamment intense et se prolonge assez longtemps.

On peut, pour la clarté de l'exposé, lui accorder une existence clinique propre, ses symptômes étant distincts et bien définis, mais il n'y a pas lieu d'en faire une entité pathologique classée à part puisqu'elle est le résultat d'un grand nombre de causes différentes et d'états morbides très variés.

Il considère comme *secondaires* les formes d'anémie qui accompagnent des lésions anatomiques bien définies, telles que des tumeurs malignes ; comme *primaires* celles qui surviennent en l'absence de ces lésions. Enfin il admet

une troisième classe d'anémie qui ne rentre pas dans les deux catégories précédentes.

Il la considère comme la plus fréquente et comme intermédiaire aux deux autres.

En 1877, Byron Bramwell publia sept observations. L'intérêt principal de ces observations résidait dans le succès thérapeutique remarquable obtenu à l'aide de l'arsenic dans trois cas. D'accord avec Quincke, il pense que l'anémie pernicieuse n'est pas une maladie bien définie et que, semblable aux autres anémies, elle est le résultat d'une foule d'états morbides différents et représente le degré le plus avancé des processus anémiques.

Lépine (1877), après avoir soigneusement passé en revue tous les cas publiés (au nombre de cinquante) arrive à la même conclusion. Il fait entrer dans le cadre de l'anémie pernicieuse non seulement les anémies primaires mais aussi celles qui dépendent de causes connues et plus ou moins proportionnées à leur effet, telles que l'alimentation insuffisante, les grossesses, la dyspepsie et la diarrhée, de même que celles qui furent précédées d'affections de la rate, des glandes lymphatiques et de la moelle des os.

Stephen Mackenzie en décrit trois cas et précise les différents caractères cliniques et anatomo-pathologiques de la maladie dans un cours fait en 1878. Il n'admet pas non plus l'unité pathologique et anatomique de l'anémie progressive.

De même qu'Immermann, il considère le terme d'anémie idiopathique ou progressive « comme une sorte de

classification provisoire pour une multitude de cas d'origines différentes. »

On se demandait encore à ce moment si la diminution des globules rouges était due à un arrêt dans leur formation (*anhématopoïèse*) ou à leur destruction exagérée (*hémocytolyse*).

Pepper (1875) propose d'appeler la maladie « anhématopoïèse ». Il décrit le premier des altérations de la moelle osseuse. Ces altérations furent décrites également par Conheim ; il en conclut que l'anémie pernicieuse présente des rapports étroits avec la leucémie myélogène.

La première monographie sur l'anémie progressive fut publiée en 1877, par Herrmann de Zurich. Elle contient 62 observations prises à l'hôpital de Zurich, dont 44 dans les salles de Biermer, avec une analyse détaillée de leurs principaux caractères cliniques et anatomo-pathologiques.

Les conclusions de cette étude concordent en général avec celles de Biermer au point de vue de l'étiologie. Comme ce dernier auteur, Müller insiste sur la préférence de la maladie pour les classes pauvres et plus spécialement pour le sexe féminin. Il considère aussi comme une cause importante les habitations antihygiéniques. Il admet que ces facteurs ne peuvent à eux seuls provoquer la maladie, puisque parmi tous ses malades un seul avait souffert de la faim avant de tomber malade. La plupart jouissaient antérieurement d'une bonne santé.

D'après lui la maladie ne se produirait jamais chez des individus appartenant à la classe aisée. Ce caractère étiologique la différencierait de la leucémie dont elle serait proche parente sous tous les autres rapports.

L'anémie pernicieuse n'est pas une maladie des villes, contrairement à ce que l'on dit de la chlorose. Ce n'est pas comme la leucémie une maladie susceptible d'être contractée par n'importe quel individu.

En 1881. Sydney Coupland publia un exposé complet de la maladie dans la seconde leçon *Goulstonienne sur l'anémie.* Il range la chlorose et l'anémie pernicieuse dans le groupe des anémies idiopathiques. Il admet l'existence de deux grandes classes d'anémie : les anémies *symptomatiques* et les anémies *idiopathiques ;* à des détails près, la première correspond aux anémies secondaires, la seconde aux anémies primaires des observateurs précédents.

Il distingue deux variétés d'anémies symptomatiques ; la forme *simple* avec anémie légère, et la forme *pernicieuse* avec anémie profonde, comme dans les maladies de consomption en général.

Il décrit également deux variétés d'anémie idiopathique : la forme simple comme la *chlorose*, dans laquelle l'anémie quoique distincte et causant à elle seule toute la maladie n'est en aucune façon dangereuse pour l'existence et la forme pernicieuse, type de l'anémie qui nous occupe, méritant par ses caractères cliniques et par ses allures le nom de *pernicieuse* et de *progressive.*

D'après Coupland cette classification a le mérite de mettre à part, dans les deux grandes variétés d'anémie pernicieuse dont il admet l'existence, des formes destinées à être confondues en une seule quand la question de leur étiologie sera élucidée.

Les symptômes de l'anémie pernicieuse proprement dite

sont pour lui ceux des anémies simples aggravées et augmentées d'intensité ; ses effets ceux de l'anémie simple arrivée à un degré extrême.

En 1883, Pye-Smith fit paraître, dans les *Rapports du Guy's Hospital*, une étude très documentée se rapportant à 103 cas rigoureusement sélectionnés.

Il revendique pour Addison de la façon la plus formelle comme il l'avait déjà fait en 1875 le mérite d'avoir fait connaître le premier une description de l'anémie pernicieuse progressive.

Il n'admet pas que cette maladie puisse être secondaire. L'anémie d'Addison « existe par elle-même » (*stood by itself*); idiopathique, autochtone, primaire, elle ne dépend pas de pertes connues des éléments du sang, pas plus d'un apport insuffisant que d'une destruction exagérée des corpuscules sanguins.

Au point de vue clinique, il distingue trois classes d'anémies :

1° Les anémies *symptomatiques* ou secondaires, telles que :

a) L'anémie due aux hémorragies accidentelles ou relevant de lésions non traumatiques des vaisseaux sanguins ;

b) L'anémie due à la suppuration ou à la diarrhée ;

c) L'anémie due à un déficit sanguin par défaut de nutrition, comme dans l'inanition, la dyspepsie, les tumeurs malignes, le rhumatisme, la fièvre, la phtisie, la syphilis, la malaria et la chlorose. D'après lui ces trois formes ont pour caractères communs non seulement celui d'être symptomatiques mais aussi celui d'être relativement bénignes et de ne présenter ni leucocytose, ni poikilocytose. Elles

sont caractérisées aussi par l'absence de fièvre, d'hémorragies des organes internes dépendant directement de l'état anémique. Enfin ces formes secondaires sont susceptibles d'amélioration par les médicaments, le fer en particulier.

2° Les anémies associées à des affections des organes *hématopoiétiques*, qu'il s'agisse ou non de leucémie, comme par exemple l'anémie lymphatique. Ce groupe (nous ferons remarquer que la chlorose en est exclue) diffère du groupe précédent des anémies secondaires ainsi que de la chlorose et ressemble à la forme idiopathique d'Addison par les particularités suivantes :

a) La fréquence des hémorragies, généralement plus abondantes dans celles-là et plus nombreuses dans celle ci ;

b) La fièvre, très fréquente et irrégulière ;

c) La gravité et le caractère sévère de la maladie ;

d) Le manque d'action des préparations ferrugineuses et l'influence plus ou moins marquée de l'arsenic ;

e) La rémittence occasionnelle des symptômes ;

f) La terminaison presque toujours fatale.

3° L'anémie *idiopathique*, *primaire* ou *essentielle*, ne présentant aucun symptôme pendant la vie et aucune lésion après la mort qu'on ne puisse rattacher directement à l'anémie. L'absence de leucémie, les altérations morphologiques presque constantes des globules rouges, l'absence d'hypertrophie notable de la rate, des glandes lymphatiques ou de la moelle rouge, différencient cette dernière forme de la seconde, alors que sa gravité et sa malignité, les ecchymoses rétiniennes, la fièvre et la ter-

minaison presque toujours fatale la différencient du premier groupe.

Au point de vue anatomo-pathologique ces cas présentent avec une fréquence constante la dégénérescence graisseuse du cœur, des hémorragies internes nombreuses, mais peu considérables et de petits épanchements passifs, toutes lésions qui peuvent en somme être considérées comme des conséquences immédiates de l'anémie. Le caractère essentiel de la maladie ne réside ni dans sa sévérité, ni dans son issue fatale, mais dans le fait qu'elle est primaire et simple ; primaire, parce qu'elle ne résulte pas d'hémorragies ou d'une maladie organique ; simple, parce qu'elle ne fait pas partie d'une maladie générale.

En ce qui concerne le nom de la maladie, l'auteur a le choix entre celui d'*idiopathique*, donné originairement par Addison, celui d'*anémie essentielle* employé par Lebert et celui d'*anémie pernicieuse progressive* donné par Biermer. La première de ces définitions étant due à Addison, l'auteur ne voit pas l'utilité de la remplacer par une autre, jusqu'à l'époque tout au moins où l'on arrivera à une connaissance plus approfondie de la maladie.

Dans le courant de la même année (1883), une monographie importante sur l'anémie pernicieuse fut publiée par Laache de Christiania. Elle est basée sur l'observation de 11 cas et contient de nombreuses études se rapportant plus spécialement au nombre des corpuscules rouges du sang et à leur richesse en hémoglobine dans l'anémie progressive et dans d'autres anémies. Il trouve la diminution du nombre des globules rouges plus grande encore qu'il ne l'avait supposé ; mais il considère comme un fait beau-

coup plus important et caractéristique l'augmentation considérable de la valeur globulaire individuelle, ainsi que la présence dans le sang de mégaloblastes fortement colorés.

Il attache par contre une importance très secondaire aux microcytes d'Eichhorst et aux poikilocytes de Quincke.

A ces observations variées s'ajoutèrent quelques autres qui eurent une influence très appréciable sur les opinions courantes relatives à la nature de la maladie.

C'est ainsi qu'en 1877 et plus tard dans une monographie « sur l'atrophie de l'estomac », publiée en 1880, Samuel Fenwick décrivit des cas d'atrophie stomacale avec symptômes identiques à ceux des malades d'Addison atteints d'anémie pernicieuse. Fenwick fait remarquer que l'atrophie généralisée des glandes gastriques est accompagnée d'une anémie intense et que certains cas de la maladie de Biermer doivent sûrement être attribués à cette atrophie. Il ne pense pas que cette pathogénie soit applicable à tous les cas d'anémie progressive. Il y en a, croit-il, qui relèvent d'autres lésions du tube digestif, en particulier de gastrites glandulaires chroniques. Les symptômes ne sont pas le résultat immédiat de l'atrophie stomacale, mais la conséquence du déficit sanguin, dû au mauvais fonctionnement de l'estomac.

La tendance générale était donc de considérer l'anémie pernicieuse comme le terme ultime des anémies et non comme une entité morbide spéciale. Cette opinion s'accrédita encore plus, lorsque Baümler (1881) et Sahli (1883) montrèrent que l'anémie des ouvriers du tunnel du Saint-Gothard, en tous points semblable à la « chlorose tropicale » décrite par Immermann, est due à la présence dans

l'intestin de l'ankylostome duodénal et qu'elle disparaît en général rapidement après l'expulsion du parasite

Quelques années plus tard Reyher (1884) et Runeberg (1888) montrèrent qu'il existait la même relation entre une forme d'anémie présentant tous les symptômes de la maladie de Biermer et la présence d'un autre parasite intestinal : le bothriocephalus latus.

Nous venons de reproduire le tableau historique de l'anémie pernicieuse tel que l'a esquissé Hunter dans son beau livre publié en 1901.

Dans cet ouvrage, l'auteur s'appuyant sur de nombreux faits cliniques et expérimentaux, s'efforce d'établir, à l'aide d'une argumentation solide, que la maladie de Biermer est une entité morbide suffisamment bien définie pour pouvoir être distinguée des autres formes d'anémies. Nous verrons plus loin les raisons qui ont amené Hunter à formuler cette conclusion.

En 1904, Lad. Syllaba de Prague fit paraître, dans les *Archives générales de médecine*, une étude clinique et expérimentale sur la pathogénie de l'anémie pernicieuse progressive, Cette étude, complément d'une monographie tchèque, publiée par le même auteur et sur le même sujet en 1900, dans le *Rospravy ces. Akademie*, contient huit observations détaillées d'anémie protopathique, avec une discussion intéressante sur la pathogénie et la marche clinique de la maladie, ainsi que des vues originales sur le mode d'action de l'arsenic dans cette affection.

Nous verrons que l'auteur est du même avis que Hunter, en ce qui concerne l'autonomie de la maladie, qu'il considère lui aussi comme étant presque toujours nettement caractérisée par sa marche clinique.

PATHOGÉNIE

Ainsi qu'on le voit, d'après les pages qui précèdent, les auteurs sont loin d'être d'accord sur la nature de l'anémie pernicieuse progressive.

Tandis que les uns (1) ne voient, dans cette maladie, que l'aboutissant d'états morbides plus ou moins graves, d'autres (2) se refusent à considérer la maladie de Biermer comme une affection secondaire et lui assignent une place à part dans le cadre nosologique.

Quels sont les arguments qui plaident en faveur de l'une ou l'autre de ces théories ?

Il est de toute évidence que le tableau clinique, présenté par les malades atteints d'anémie grave secondaire, offre de grandes ressemblances avec celui de l'anémie grave dite essentielle. Dans les deux cas, on rencontre la pâleur très marquée, de l'essoufflement et des palpitations au moindre effort, une faiblesse extrême, des troubles digestifs et à l'examen microscopique des déformations très particulières des globules rouges (poikilocytose, microcy-

1. Biermer, Quincke, Byron Bramwell, Lépine, Stephen, Mackenzie, Pepper, Müller, Fenwik, Eichhorst, Conpland, Silbermann, Dunin, Stockman.

2. Immermann, Hoffmann, Hunter, Taylor, Iakob, Ehrlich, Lazarus, Schaumann, Pye-Smith, Syllaba.

thémie, dégénérescence endoglobulaire de Maragliano, hématies fortement colorées), ainsi qu'une diminution considérable de leur nombre.

Beaucoup d'auteurs, s'appuyant sur ces analogies, ont contesté à la maladie de Biermer toute espèce d'autonomie. Ses symptômes étant, d'après eux, absolument semblables à ceux des anémies dues à des facteurs connus, elle servirait simplement à dénommer les cas où la cause première de la maladie n'aurait pu être déterminée.

Cette cause ne serait donc pas spécifique. Elle se confondrait avec celles des maladies déterminant une anémie grave telles que : la tuberculose, la tumeur maligne, la fièvre typhoïde, le mal de Bright, la syphilis, les suppurations chroniques, la maladie d'Addison, le diabète, la leucocythémie, les affections du foie, atrophie jaune aiguë, empoisonnements toxiques, cirrhose périportale, le foie veineux, la dégénérescence graisseuse du foie ; le paludisme, la trypanosomiase, l'ankylostomiase, le beri-beri, la présence dans l'intestin du bothriocéphale ; les hémorragies, la misère physiologique, etc.

Cette opinion n'est pas celle des nombreux savants qui se sont occupés de la question dans ces dernières années.

Leurs recherches cliniques tendent à montrer que le syndrome de l'anémie, dite protopathique, est loin d'être absolument semblable à celui des anémies secondaires. Une observation attentive les a amenés à reconnaître, dans la marche de la maladie, un certain nombre de caractères, auxquels ils attachent, au point de vue du diagnostic une importance toute particulière.

Ayant remarqué d'autre part que l'anémie expérimentale provoquée chez les animaux par l'administration de certains poisons, dits hémolytiques, présentait une similitude remarquable avec l'anémie grave essentielle de l'homme, ces auteurs ont pu, grâce à de nombreuses expériences, pratiquées sur des animaux, éclairer d'un jour nouveau la pathogénie si complexe de cette maladie.

S'ils n'ont pas fait la lumière sur tous les points, du moins ont-ils mis, entre nos mains, le fil directeur qui facilitera les incursions futures dans la pathogénie, à peine explorée, de l'anémie pernicieuse progressive.

Il nous a paru intéressant de rappeler ici brièvement quelques travaux publiés sur la question, dans ces dernières années, en particulier ceux de William Hunter et ceux de Lad. Syllaba.

On sait que l'examen microscopique du sang des malades atteints d'anémie pernicieuse décèle une diminution considérable du nombre des globules rouges Leur nombre peut descendre, en effet, jusqu'à moins de 1 million, par millimètre cube de sang, alors que chez l'homme bien portant 1 millimètre cube de sang en contient environ 5 millions.

Cet abaissement formidable du chiffre des hématies ne peut guère s'expliquer que de deux façons :

1° Par *anhématopoïèse*, c'est-à-dire par un défaut de production des globules rouges, un vice de fonctionnement des organes hématopoïétiques (rate et moelle des os) ;

2° Par *hémocytolyse*, c'est-à-dire, par une destruction exagérée des globules rouges en un point quelconque du corps.

La première de ces hypothèses a été soutenue par Pepper, Cohnheim, Osler, Ehrlich, Van der Stricht. Ces auteurs admettent la dégénération mégaloblastique du sang : « Les lésions de la moelle seraient de nature dégénérative et non régénérative. Elles entraîneraient des modifications morphologiques et cliniques du sang ». Ce dernier serait caractérisé par la présence de mégaloblastes, c'est-à-dire de grandes hématies nucléées.

« D'après Ehrlich, l'agent chimique, quel qu'il soit, entraîne une altération de la moelle osseuse : la dégénération mégaloblastique, c'est-à-dire un retour vers la moelle embryonnaire. On sait que, pour cet auteur, les normoblastes correspondent à l'évolution hématique des adultes et les mégaloblastes à celle de l'embryon (1). »

Hayem est également partisan de l'anhématopoïèse : « Il existe, nous dit-il, une anémie due à l'épuisement du processus normal de sanguification. Dans certains cas, ce phénomène se montre d'une manière précoce pour constituer d'emblée une forme d'anémie protopathique qui prend assez rapidement des caractères graves, les éléments formateurs les plus importants du sang ne se produisant plus qu'en proportion tout à fait insuffisante.

Que devons-nous penser de la théorie de l'anhématopoïèse ? Elle ne peut se soutenir que si l'on admet la présence, dans les organes hématopoiétiques, de lésions amenant un arrêt ou des perturbations dans le processus de sanguification. Or, si des lésions de la moelle des os ont

---

1. Brouardel, *Traité de Médecine, Maladies du sang*, par Parmentier.

été parfois constatées à l'autopsie, elles sont, de l'avis d'un grand nombre d'auteurs loin d'être constantes et habituellement d'ordre régénératif. Il est, en effet, logique d'admettre, et les faits expérimentaux cités plus loin viendront à l'appui de cette opinion, que la destruction globulaire intense, produite au cours de l'anémie pernicieuse provoque une réaction des organes hématopoïétiques, réaction de défense, se traduisant par une activité exagérée de ces organes et tendant à mettre en circulation des éléments sanguins nouveaux. Ces phénomènes ne seraient pas sans entraîner des modifications dans la structure et l'aspect des organes hématopoïétiques.

Hayem, lui-même, émet cette opinion dans les lignes suivantes : « On peut penser que les lésions de la moelle des os, signalées dans quelques-unes des observations d'anémie pernicieuse progressive, sont plutôt secondaires que primitives.

« Et ce que nous disons de la moelle osseuse peut également s'appliquer au gonflement de la rate et des ganglions lymphatiques. Voilà pourquoi les altérations des organes hématopoïétiques sont contingentes et non nécessaires (1). »

Aubertin, ayant examiné la moelle osseuse d'un certain nombre de malades morts d'anémie pernicieuse, a constaté, qu'elle était, dans presque tous les cas, le siège d'une régénération active des globules rouges : « Dans l'anémie pernicieuse avec réaction myéloïde la moelle diaphysaire est d'un rouge vif. Cet aspect de la moelle n'est pas localisé

1. Hayem. *Du sang.*

en un point de l'os, car si l'on fend l'os dans toute sa longueur on peut voir que dans toute son étendue la moelle graisseuse est convertie en moelle rouge. Quant à la moelle des os courts, elle est plus rouge que normalement... cette moelle est constituée presque uniquement d'éléments jeunes du tissu hématopoïétique et les globules rouges y sont en nombre insignifiant par rapport aux cellules médullaires. Les éléments hémoglobiques nucléés y sont en nombre relativement très élevé... il n'y a pas de sclérose notable. Il y aurait même plutôt atrophie du tissu réticulé de soutènement, fait signalé déjà par Van der Stricht, et que nous avons retrouvé sur nos coupes. Tout le tissu médullaire est parcouru par de très fins tractus conjonctifs, mais les espaces qu'ils renferment, au lieu d'être remplis par de la graisse, sont bourrés de cellules : *c'est absolument l'aspect de la moelle fœtale.* »

Il ressort clairement de cette étude que les altérations de la moelle osseuse représentent un processus de réparation sanguine. Pendant les phases actives de la maladie, les modifications de la moelle osseuse sont en effet de nature régénérative. Si l'on a observé, à la période ultime de l'anémie protopathique, la transformation gélatineuse de la moelle, on l'a vue également dans d'autres cachexies.

La théorie de l'anhématopoïèse n'a donc pas été démontrée jusqu'ici.

De nombreux faits histologiques, physiologiques et anatomiques plaident, au contraire, en faveur de la *destruction exagérée des globules rouges.*

Ces faits sont les suivants (Hunter, Syllaba) :

1° Augmentation de la sécrétion biliaire, polycholie ;

Altérations urinaires. Urobilinurie. Présence dans les urines de pigments biliaires et de pigment sanguin granuleux ;

Augmentation du fer urinaire. Coloration sombre des matière fécales ; ictère ;

2. Altérations morphologiques du sang : poikilocythémie, microcythémie, stromata, oligocythémie.

Diminution de l'hémoglobine totale ;

3° Dépôt de pigment ferrugineux dans le foie, la rate et les reins (sidérose).

Il importe de donner quelque développement à ces constatations et d'indiquer les raisons pour lesquelles on les rattache à une destruction exagérée des globules rouges.

Il est d'observation courante de trouver, dans le foie des malades morts d'anémie pernicieuse, une quantité de fer dépassant la moyenne normale. Quincke et son élève Peters signalent cet excès de fer, dans leurs observations, sans y attacher toutefois une importance particulière. Pour eux, les dépôts ferrugineux ne sont pas pathognomoniques de l'anémie essentielle. Ces auteurs en auraient trouvé de plus considérables dans le foie de diabétiques et de typhiques.

Hunter confirme les observations de Quincke et de Peters, en ce qui concerne l'existence d'un excès de fer hépatique, mais il attribue, contrairement à ces auteurs, une importance capitale à ces dépôts ferrugineux, tantau point de vue de la pathogénie que du diagnostic de l'anémie protopathique.

Dans les neuf cas cas de cette maladie qu'il a observés, il a trouvé en effet un *excès de pigment ferrugineux* dans

le foie. Cet excès toujours considérable était parfois d'une abondance extraordinaire.

L'auteur ayant fait des recherches de contrôle sur des malades atteints d'affections s'accompagnant d'anémies plus ou moins intenses, telles que la fièvre typhoïde, le mal de Bright, les anémies tuberculeuse et syphilitique, l'empyème, les suppurations chroniques, la maladie d'Addison, le diabète, la leucocythémie, les affections du foie, atrophie jaune aiguë, empoisonnements toxiques, cirrhose périportale, le foie veineux, la dégénérescence graisseuse du foie, arrive à la conclusion que dans aucun de ces cas les dépôts ferrugineux trouvés dans le foie ne présentent l'abondance et la disposition histologique particulière de ceux des malades morts d'anémie pernicieuse.

On a supposé que le fer, pris comme médicament par les malades atteints d'anémie essentielle, pouvait jouer un rôle dans la pigmentation du foie. Les expériences de Robert, de Cahn, de Glavecke (1) ont réduit cette hypothèse à néant. Elles ont démontré que l'ingestion de ce médicament, par la voie buccale, n'a aucune influence sur la teneur en fer du foie et que seule l'administration par la voie sous-cutanée a mène une augmentation légère du fer hépatique.

Il semble qu'il ne peut y avoir aucun doute sur la provenance de ces dépôts de fer. Ils sont dus évidemment à une *hémocytolyse intense*. « Les maladies qui les provo-

1. Kobert. *Arch. für experimentelle Pathol. und Pharmak.* Bd. XVI, 1883, S. 390.

Cahn. *Ibidem.* Bd. XVIII. S. 146.

Glavecke. *Ibidem : über subcutane Eiseninjectionen.* Bd. XVI, 1883. S. 469.

quent sont, en effet, celles qui s'accompagnent d'une destruction exagérée des globules sanguins. » (Castaigne, *Presse Médicale,* décembre 1906.)

Nous verrons plus loin qu'on reproduit la sidérose hépatique avec la plus grande facilité en injectant aux animaux des poisons hémolytiques, tels que la toluylène-diamine, l'acide pyrogallique, la glycérine, etc.

La coloration foncée des urines ne pouvait manquer d'attirer l'attention des observateurs. Quincke fut un des premiers à la constater. Il prouva qu'elle était due, le plus souvent, à la présence *d'urobiline.* D'autres auteurs : Eichhorst, Pye-Smith, Bristowe, Mott, Hayem, Hunter, Syllaba, etc., ont fait la même observation.

Hayem remarque que l'urobilinurie va en s'accentuant, avec les progrès de la maladie.

Hunter a vu au microscope des granulations ferrugineuses dans des cellules d'origine rénale, provenant de l'urine. Ces cellules pigmentées, absentes pendant les périodes de rémission de la maladie, réapparaissaient en plus grand nombre à chaque exacerbation. Il les a trouvées identiques aux cellules épithéliales des tubuli, examinées *post mortem* sur le rein lui-même et n'émet par conséquent aucun doute sur leur origine rénale.

Il a constaté de plus une *augmentation notable du fer urinaire.* Ses recherches comparatives sur l'homme sain, sur des chlorotiques et sur des malades atteints d'anémie pernicieuse, sont fort instructives : dans le premier cas, il trouve 5 mgr. 65 de fer dans les urines des vingt-quatre heures ; les urines de trois chlorotiques n'en contenaient que 1 mgr. 76, alors que chez des malades, atteints d'a-

némie protopathique, la quantité de fer excrétée s'élevait à 32 mgr. 26, au cours d'une période d'anémie intense, trois semaines avant la mort. Une semaine avant la mort, le taux du fer urinaire était encore de 6 mgr. 52.

L'*ictère* ou la coloration subictérique de la peau chez les malades atteints d'anémie pernicieuse sont cités par plusieurs auteurs (Krieg, Scheby-Buch, Quincke, Strümpell, Laache, Georgi, Ewald, Bristowe, Bartels, Muller, Grawitz, Limbeck, Dieballa, Hunter, Copeman, Schaumann, Syllaba et d'autres encore).

Quelques-uns, parmi ces auteurs, considèrent la coloration jaunâtre de la peau comme un pseudo-ictère ; elle serait causée par des dérivés indéterminés de l'hémoglobine. Les travaux récents de Syllaba montrent que cet ictère est dû au contraire, dans la majorité des cas, à la présence de *bilirubine* dans le sérum sanguin, et que, loin de devoir être assimilé à un pseudo-ictère, il doit être considéré comme « un signe essentiel du processus morbide inconnu dont l'anémie grave est l'autre signe fondamental ».

Chez certains malades on a noté parfois des taches pigmentaires (1) et même une coloration bronzée de la peau, semblables à celles que l'on rencontre dans la maladie d'Addison.

Joint à la coloration foncée des matières fécales et à

1. On ne doit pas oublier que dans toutes les maladies cachexisantes un certain nombre d'auteurs, Letulle en particulier, ont signalé la présence simultanée d'au moins trois ordres de pigments dans les tissus sains ou malades, pigments sidérosiques, bruns ou mélaniques et atrophie granulo-pigmentaire, ces deux derniers remarquables par *l'absence de fer*.

l'urobilinurie, l'ictère est un indice manifeste de polycholie. Or nous verrons, plus loin, qu'en administrant à des animaux des substances globulicides on reproduit avec facilité l'ensemble des symptômes que nous venons d'énumérer, à savoir l'ictère, la coloration foncée des matières fécales, l'urobilinurie ou la bilirubinurie, la polycholie avec pléiochromie. Cet ensemble de faits nous autorise donc à penser que, dans l'anémie pernicieuse, le syndrome ictère, urobilinurie, polycholie est étroitement lié à une destruction abondante des globules du sang. Les altérations morphologiques subies par ces derniers ainsi que la diminution énorme de leur nombre viennent à l'appui de cette hypothèse.

Chez les animaux en expérience, on a constaté que l'ictère s'accompagnait d'un catarrhe intense des voies biliaires.

« C'est sans doute une des raisons pour lesquelles Hunter admet que le catarrhe des voies biliaires existe chez les malades atteints d'anémie pernicieuse et qu'il est, sinon la cause première, du moins la cause immédiate de l'ictère. Il en conclut que le terme d' « ictère hématogène », proposé par certains auteurs pour indiquer l'origine sanguine de l'ictère est impropre et inexact. « Le terme d'ictère hépatogène désigne d'une façon absolument suffisante ses caractères anatomiques. Il est dû, tout comme l'ictère dit catarrhal, à l'obstruction partielle des voies hépatiques et à la réabsorption des pigments biliaires. Il en diffère par contre complètement au point de vue de la pathogénie, aussi importe-il de trouver une définition indiquant

clairement les rapports étroits qui le rattachent habituellement à la destruction globulaire (1). »

Les faits que nous venons d'exposer semblent établir nettement l'existence dans l'anémie pernicieuse d'une hémocytolyse intense, mais ils ne nous renseignent pas sur un point important, celui de savoir en quel lieu de l'organisme se produit cette hémocytolyse.

Pour Hunter, elle prend son origine dans le système vasculaire et plus spécialement dans le système de la veine porte. Pour Stockman, elle est au contraire d'origine extravasculaire.

Ces divergences d'opinion sont peut-être dues à ce que l'attention des observateurs s'est portée principalement sur les organes tels que le foie et le rein qui donnent lieu, au cours d'une érythrocytolyse exagérée, à une élimination de pigments dépassant la normale.

L'examen du sérum, qui, à première vue, semble devoir donner des renseignements précieux, n'a pas été jusqu'à ces dernières années l'objet d'une étude attentive. Il y avait donc là une lacune qui a été comblée dans une certaine mesure par Lad. Syllaba, de Prague. Cet auteur, dans un travail publié en 1904, rapporte quelques observations intéressantes, concernant le sérum provenant du sang de malades atteints d'anémie pernicieuse.

Dans les cinq cas dont nous donnons l'histoire détaillée à la fin de cet exposé, Syllaba a pratiqué la saignée. Après la sédimentation spontanée du sang, il a étudié les qualités du sérum ainsi obtenu. « *Le sérum était, dans les*

---

1. Hunter. *Pernicious anæmia.*

quatre derniers cas, beaucoup plus foncé que le sérum normal servant de contrôle ; il était jaune doré au lieu d'être jaune pâle, il ne contenait pas d'hémoglobine mais bien de la bilirubine. »

Chez le premier de ces malades, l'examen du sérum donna des résultats plus intéressants encore. On y trouva, en effet, de *l'hémoglobine* et de la bilirubine.

L'examen fut répété trois fois, en 1896, 1897 et 1900 (1), toujours avec le même résultat. Le malade succomba à son anémie pernicieuse après huit ans de maladie.

Syllaba n'hésite pas à voir, dans cette hémoglobinémie, une preuve évidente de l'hémolyse endovasculaire. « Ainsi tombent, nous dit-il, toutes les théories qui cherchent l'origine de l'anémie pernicieuse dans l'affection primitive des organes hématopoïétiques de même que la théorie de Stockman. »

« La participation des organes hématopoïétiques au processus morbide a été, il est vrai, incontestable chez plusieurs de nos malades, ainsi que le prouvaient la tuméfaction de la rate et du foie et la sensibilité des os (moelle osseuse). Mais ces phénomènes ne sont survenus qu'après une durée plus ou moins longue de l'anémie. Ainsi chez notre troisième malade (2), la rate ne fut accessible sous le rebord costal que dans la quatrième année de la maladie. Les os ne sont devenus sensibles au toucher que plus tard encore (3), presque à la fin de la vie. Chez le premier malade

1. Voir obs. I, pp. 69 et 77.
2. Voir obs. III, p. 89.
3. Voir obs. III, p. 75.

on a pu constater la tuméfaction de la rate, dans la cinquième année, et l'augmentation du volume du foie dans la sixième année de la maladie (1), tandis que l'hémoglobinémie a été révélée deux à trois ans auparavant. Les lésions des organes hématopoïétiques ne sont donc qu'un phénomène secondaire, phénomène de réaction contre l'hématolyse primitive.

« Conséquence évidente de l'hémocytolyse endovasculaire, l'hémoglobinémie enlève aussi à plusieurs des symptômes de l'anémie pernicieuse (ictère, sidérose des organes, urobilinurie) toute ambiguïté semeiologique. Car elle fait ressortir nettement le rapport intime qui existe entre ces phénomènes.

En effet l'hémoglobine, séparée par le processus hémocytolytique des globules rouges et dissoute dans le plasma, est retenue par certains organes, notamment le foie et la rate et y est transformée selon la fonction de ces organes en pigments dérivés : bilirubine, hémosidérine et fuscine. Tous ces pigments sont produits en surabondance, étant donnée la quantité excessive d'hémoglobine qui est livrée aux organes.

L'hémosidérine et la fuscine amènent la pigmentation et la sidérose notables des organes, dans lesquels elles se déposent, surtout la pigmentation du foie et de la rate. La bilirubine, formée en excès dans le foie, a pour conséquence la pléiochromie de la bile. La bile pléiochromique est d'ordinaire plus visqueuse que la bile normale et ne trouve par le cholédoque qu'un écoulement insuffisant.

---

1. Voir obs. I, p. 75.

Elle stagne dans les voies biliaires, y provoque une hypertension, se résorbe en partie et, arrivée dans le sang, occasionne la bilirubinémie et même l'ictère.

Malgré cette stagnation partielle, la bile qui parvient dans l'intestin contient toujours encore plus de bilirubine qu'elle ne devrait. Par la réduction de ces masses considérables de bilirubine, présentes dans l'intestin, le contenu intestinal s'enrichit outre mesure d'urobiline, à laquelle il doit sa couleur sombre.

Etant donnée la facilité de diffusion de l'urobiline, il n'est pas étonnant que ce pigment se résorbe en partie de l'intestin dans le sang d'où il passe dans les urines, donnant ainsi lieu à l'urobilinurie. Il est d'ailleurs possible qu'une partie de l'urobiline des urines tire son origine directement de l'hémoglobine dissoute dans le plasma sanguin.

Il nous reste encore à savoir pourquoi cette érytrocytolyse pernicieuse ne s'accompagne que si rarement d'hémoglobinémie. Dans nos six cas examinés sous ce rapport, l'hémoglobinémie n'existait que dans un cas seulement, celui où l'ictère se faisait le plus remarquer (1). A en juger par l'intensité de cet ictère, le foie a transformé ici une grande partie d'hémoglobine libre en bilirubine ; il n'a pas pu néanmoins en transformer la totalité. Chez nos autres malades, la dissolution de la matière colorante du sang dans le sérum n'était évidemment pas aussi considérable et le foie parvenait à retenir aussitôt l'hémoglobine libre et à la transformer.

---

1. Voir observation I, p. 69 et 77.

L'hémoglobinémie dans l'anémie pernicieuse dépend donc du rapport réciproque de deux facteurs :

a) De l'intensité de l'hémocytolyse ;

b) De la suffisance ou de l'insuffisance relative du foie.

Je crois que dans l'anémie pernicieuse, la destruction des globules rouges est rarement assez considérable pour que le foie ne suffise pas à l'élimination rapide de l'hémoglobine dissoute. C'est pour cette raison que Lazarus a pu écrire, il y a trois ans : «Dans l'anémie pernicieuse, différents auteurs ont admis le passage dans le sérum de la matière colorante du sang, mais personne ne l'a encore démontré.

Il est d'ailleurs possible que la destruction des globules rouges dans l'anémie pernicieuse ne s'effectue pas toujours suivant un processus identique. La dissolution de l'hémoglobine peut être tantôt massive, tantôt nulle. L'hémoglobinémie ne représente pas tout ce qui est essentiel dans la nature de l'érythrocytolyse pernicieuse ; elle ne constitue qu'un côté du processus morbide fondamental. Cette remarque ne diminue en rien l'importance théorique de l'hémoglobinémie dans la pathogénie de l'anémie pernicieuse, dès l'instant que sa présence y a été démontrée une fois avec tout le soin désirable. »

En retraçant la pathogénie de l'anémie pernicieuse telle que l'esquisse Lad. Syllaba, nous sommes frappé des rapports étroits que présente le tableau de cette maladie avec celui des ictères hémolytiques acquis décrits par Chauffard (1), Widal (2), Abrami et Brûlé.

1. Chauffard. Pathogénie de l'ictère congénital de l'adulte (*Semaine médicale*, 1907, 7 janvier).

2. Widal, Abrami et Brûlé. (*Presse médicale*, 9 octobre 1907.)

Pour montrer l'analogie de ces deux états pathologiques, nous reproduisons un fragment d'observation publiée par Widal, Abrami et Brûlé ; il s'agit du cas suivant :

« Une de ces malades était atteinte depuis cinq ans d'un ictère survenu au cours d'une rectite consécutive à l'ouverture d'un abcès du creux ischio-rectal.

La *jaunisse*, tout en subissant des oscillations irrégulières, s'était installée en permanence ; elle avait si bien donné à la maladie le masque d'une affection hépatique que dans un service de chirurgie on avait cru devoir tenter une opération sur les voies biliaires qui furent trouvées indemnes. A l'ictère s'ajoutaient d'autres éléments symptomatiques : l'hypertrophie de la rate, la coloration constamment normale des selles, l'acholurie permanente et une *urobilinurie* fréquente.

Le syndrôme était complété par un état anémique variant d'une période à l'autre de la maladie.

La température oscillait entre 38° et 39°. L'anémie à certaines périodes était poussée jusqu'à l'extrême et se caractérisait par une formule qui était celle des états *pernicieux*.

Ainsi certains jours le chiffre des hématies tombait à 850.000 ; l'augmentation de leur diamètre moyen élevait leur valeur globulaire au-dessus de l'unité ; leur mensuration donnait une dimension globulaire moyenne de 8 μ 13.

« Enfin de très nombreux éléments myéloïdes étaient mis en circulation : myélocytes d'une part atteignant la proportion de 5 0/0 ; hématies nucléés d'autre part s'élevant au chiffre considérable de 14 0/0.

« *Le sérum donnait une forte réaction de Gmelin* ; on a même pu isoler du sang des cristaux de bilirubine.

« Depuis cinq mois que cette femme est soumise à notre observation, le type morbide qu'elle présentait au début est demeuré identique et actuellement encore, après une évolution entrecoupée de *rémissions* et de recrudescences, elle offre avec un ictère acholurique et splénomégalique cette anémie globulaire intense avec réaction myéloïde tout à fait caractéristique. »

Chauffard admet d'ailleurs dans certains cas la similitude entre les deux états morbides si voisins : anémie pernicieuse d'une part et ictère hémolytique acquis d'autre part. On sait que, d'après cet auteur, la conception des ictères hémolytiques repose essentiellement sur l'étude de la résistance globulaire. Or, il a pu dans certains cas d'anémie pernicieuse à forme ictérique constater la diminution de la résistance globulaire (1), ce qui semble établir d'une façon indiscutable la parenté entre l'anémie pernicieuse et les ictères hémolytiques acquis.

La rémittence dans la marche de la maladie signalée dans le cas d'ictère hémolytique dont nous venons de relater l'histoire a été observée par un grand nombre d'auteurs au cours de la maladie de Biermer (2).

Pour Syllaba, cette marche entrecoupée de rémissions et d'exacerbations serait la caractéristique de la maladie de Biermer et n'aurait pas été observée au cours des ané-

---

1. Bigart. « Les ictères hémolytiques ». *Journal de la Médecine interne*, n° 3, 30 janvier 1909.

2. Runeberg, Müller, Strumpell, Laache, Hunter, Mackenzie, Paechtner, Dieballa, etc.

mies secondaires. Aussi n'hésite-t-il pas à porter le diagnostic d'anémie essentielle toutes les fois que la maladie suit une marche *irrégulière*, avec des périodes marquéss d'aggravation et d'amélioration, tant au point de vue de l'anémie que des symptômes concomitants.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

On peut provoquer chez les animaux une hémolyse plus ou moins intense en leur administrant, par les voies buccale, intraveineuse ou sus-cutanée, des doses plus ou moins fortes de substances possédant la propriété de détruire les globules rouges du sang (toluylène-diamine, pyrogallol, glycérine, eau distillée, etc.).

Ces expériences ont été faites en vue d'étudier des questions différentes. C'est ainsi que Stadelmann, Afanassiev, Naunyn, Minkowski, etc. s'efforcèrent d'élucider la pathogénie de l'ictère hématogène ; Naunyn, Minkowski, Stadelmann, Hunter, Meunier, Vast, etc., celle de la pigmentatien et de la sidérose des organes ; Hayem, celle de l'urobilinurie.

Les premiers auteurs qui aient pratiqué ces expériences, en se proposant d'étudier comparativement le tableau clinique résultant de l'hémolyse expérimentale et celui de l'anémie pernicieuse, furent Silbermann et Hunter, puis Syllaba.

Stadelmann s'efforça de démontrer que l'ictère appelé jusqu'alors « hématogène » et considéré comme étant d'origine purement sanguine, était en réalité « hépatogène ». Il administra à une série de chiens la toluylène-diamine sous forme de base ($C^6H^3AzH^2.CH^3$). Il constata dans tous

les cas chez les chiens empoisonnés une coloration jaune ou jaune brun sale des sclérotiques et de la peau du reste du corps. Cette coloration apparaissait déjà vingt-quatre heures après l'ingestion du poison. En même temps, quelquefois même plus tôt, on décelait dans l'urine des pigments biliaires.

Ayant pratiqué l'opération de la fistule biliaire sur quelques-uns des animaux en expérience l'auteur constata une polycholie évidente.

A l'autopsie, il trouva le foie jaune, les voies biliaires distendues et remplies de bile. Il ne constata d'autre part aucune altération des globules rouges dans le sang des animaux vivants (peut-être parce que les doses de toluylène-diamine étaient très faibles). Il fut ainsi amené à conclure que l'ictère était dû uniquement à un catarrhe des voies biliaires.

Afanassiev reprit les expériences de Stadelmann. Il observa chez les animaux intoxiqués par la toluylène-diamine les signes cliniques et anatomo-pathologiques décrits par ce dernier auteur, mais il en tira des conclusions différentes. Ayant constaté de la polycholie chez les chiens vivants munis de fistules biliaires et la coloration constante de leurs selles par les pigments biliaires ; ayant remarqué d'autre part à l'autopsie de ces animaux que les intestins étaient souvent remplis soit de bile pure, soit de matières colorées par la bile ; ayant constaté en plus que la bile s'écoulait très facilement de la vésicule biliaire dans l'intestin et qu'il n'y avait ni catarrhe de l'estomac et du duodénum ni lésions inflammatoires des voies biliaires, Afanassiev en conclut qu'il ne s'agissait pas ici uni-

quement d'ictère par rétention et que les lésions du foie, peu accentuées et passagères, ne pouvaient suffire à expliquer la production exagérée de bile et l'imprégnation de tous les tissus par les pigments biliaires.

Pour lui l'ictère n'est pas hépatogène, mais hémo-hépatogène. Il doit se produire primitivement, sous l'action de la toluylène-diamine, une destruction des globules rouges dans le sang en circulation, et ce sont ces produits de destruction qui arrivés dans le foie seraient transformés par la glande hépatique et augmenteraient la sécrétion biliaire.

En examinant le sang de chiens intoxiqués par des doses relativement élevées de toluylène-diamine, l'auteur observe en effet des altérations considérables des globules rouges : poikilocytose, petits grains jaunes, hématies décolorées.

Ces altérations globulaires apparaissent quelquefois déjà trois heures après l'injection du poison dans les veines.

Dans l'urine d'un chien qui a absorbé une dose de 0 gr.30 de toluylène-diamine, Afanassiev constate deux jours après au spectroscope la présence très nette d'hémoglobine. Il conclut dans les termes suivants : « Quand l'intoxication est peu marquée, nous ne constatons que l'augmentation de la sécrétion biliaire, sa réabsorption dans le foie et la jaunisse ; cette dernière disparaît quelque temps après que la destruction globulaire a cessé de se produire. Quand l'intoxication est plus accentuée, le foie ne peut suffire à transformer en bile la grande quantité de déchets qui lui est apportée ; ses capillaires sont dilatés et variqueux et remplis de petits grains provenant des globules détruits ; une

partie de ces grains remplit les canalicules du rein et subit de nouvelles transformations ; une autre passe dans l'urine. En même temps, il apparaît généralement de l'hémoglobine libre dans le sang et en même temps aussi ou quelquefois plus tard, on trouve en examinant l'urine au spectroscope une bande d'absorption dans le rouge correspondant à la methémoglobine. »

Les expériences de Vast portent sur des chiens et sont au nombre de 31. Les symptômes observés ont été variables suivant les doses de poison injectées.

Dans les cas d'injections très faibles, les signes cliniques très atténués étaient les suivants : anémie intense, muqueuses pâles, léger subictère constant. Pas de sels biliaires dans les urines, ni de pigments. Couleur de l'urine : jaune-clair.

Dans les cas d'injections à doses fortes sur des chiens robustes, les symptômes d'intoxication ont été très prononcés : signes d'anémie intense, grand abattement, anorexie, selles liquides et colorées par la bile, vomissements, urine nettement ictérique avec de l'hémoglobine ou de la méthémoglobine.

Ces chiens arrivaient en peu de jours à une grande maigreur, puis si de nouvelles injections n'étaient pas faites ils se remettaient petit à petit.

Au microscope, sur des préparations de sang, l'auteur retrouve les altérations globulaires caractéristiques : globules rouges pâles, déformés, poikilocytose, augmentation du chiffre des leucocytes.

A l'autopsie, chez les animaux ayant reçu de fortes doses, on constatait une coloration ictérique très intense de tous

les organes abdominaux, de l'épiploon, du péritoine, etc.

L'auteur arrive, entre autres, aux conclusions suivantes :

« Le chlorhydrate de toluylène-diamine, administré aux chiens par la voie sous-cutanée, produit à la dose de 1 à 6 centigrammes par kilogramme d'animal une intoxication caractérisée par de l'abattement, de l'inappétence, de l'ictère et souvent de l'hémoglobinurie. Ces phénomènes n'apparaissent que lentement et mettent plusieurs jours à disparaître. L'examen microscopique du sang révèle, dans les plus fortes de ces doses, une altération des globules rouges *in vivo*.

« Le fer provenant de la destruction globulaire s'accumule sous forme de rubigine dans le foie, la rate et la moelle des os. La teneur en fer augmente surtout dans le foie (Lapicque et Meunier.)

« La dissolution des globules rouges dans le sang circulant qui a été admise par les auteurs comme l'effet primordial de la toluylène-diamine et comme le mécanisme essentiel de l'action toxique de cet agent, n'a lieu qu'avec des doses déjà élevées et encore en minime proportion comme nous nous en sommes assuré en cherchant l'hémoglobine dissoute dans le plasma.

« Cette quantité est beaucoup trop petite pour pouvoir représenter le taux de l'hématolyse accusée par l'ictère et surtout par le dépôt de fer dans les organes. »

Pour Vast, l'ictère n'est donc pas sous la dépendance directe de l'hématolyse.

Hunter est du même avis en ce qui concerne l'action de la toluylène-diamine. Pour lui l'ictère n'est pas non plus le résultat de l'hyperactivité fonctionnelle du foie consécu-

tive à la destruction exagérée des globules sanguins. L'hématolyse et l'ictère ne dépendent pas l'un de l'autre, mais bien d'une même cause : le *poison hémolytique* qui agit d'une part sur les hématies en les détruisant, d'autre part sur les canaux biliaires où il détermine un catarrhe plus ou moins intense.

« Je suis d'avis, dit Hunter, que le facteur qui occasionne la jaunisse est le poison lui-même et qu'à tous les points de vue la définition qui conviendrait le mieux à cette forme de jaunisse serait celle d' « ictère toxémique ».

« C'est en général dans des maladies d'origine toxique, telles que les pyémies, la fièvre jaune, l'ictère épidémique, l'ictère grave qu'on rencontre cette forme de jaunisse.

« J'estime que la teinte subictérique si souvent observée au cours de l'anémie pernicieuse progressive appartient à la même catégorie.

« A ce point de vue, l'hyperémie et le gonflement des membranes muqueuses observé par Homolle étaient particulièrement intéressants.

« Dans un cas que j'ai observé dernièrement, la congestion duodénale était très marquée.

« Je la considère comme étant de nature identique à l'inflammation duodénale produite dans mes expériences par la toluylène-diamine et due à une même cause : l'excrétion de produits irritants à travers les conduits biliaires. »

Les expériences de Syllaba portent sur des chiens jeunes et des chiens âgés.

Les poisons hématiques employés sont les suivants :

a) L'eau distillée en injections intraveineuses ;

b) La toluylène-diamine ;

c) Le pyrogallol ;

d) La glycérine ;

e) La cyclamine ;

En donnant à ces animaux des doses de poison d'abord très faibles, ensuite plus considérables, l'auteur s'est efforcé d'obtenir un tableau clinique se rapprochant le plus possible de celui de l'anémie pernicieuse.

Voici les principaux symptômes observés sur les animaux en expérience :

a) La jaunisse plus ou moins constante et plus ou moins prononcée ;

b) Les modifications des urines : bilirubinurie, urobilinurie, hémoglobinurie dans un cas sans pigments biliaires ;

c) Pigmentation de la rate et du foie ;

d) Pas de dégénérescence graisseuse des organes.

e) Altérations réactives plus ou moins accentuées des organes hématopoïétiques. La rate était tuméfiée, sa pulpe abondante, la moelle osseuse rouge d'aspect embryonnaire. Dans une des expériences les ganglions lymphatiques étaient hypertrophiés.

f) Des modifications sanguines se traduisant tantôt par une anémie plus ou moins grave, tantôt au contraire par une *augmentation du nombre des globules rouges*.

Ce dernier fait paradoxal en apparence mérite d'attirer notre attention : dans six expériences, Syllaba provoque en effet une anémie plus ou moins profonde suivant la nature de l'agent hémolytique employé ; dans cinq cas, l'auteur remarque au contraire une augmentation souvent

notable du nombre des globules rouges et de l'hémoglobine.

Il conclut ainsi : « C'est un phénomène extrêmement paradoxal que le même agent qui détruit des milliers de globules puisse tout de même amener une pléthore. Et cependant ce fait est toujours confirmé par nos expériences. Le processus hémocytolytique ou, en termes moins abstraits, les différents produits globulaires qui en résultent, agissent évidemment sur les organes hémopoïétiques comme un stimulant de premier ordre. Un autre stimulant de ces organes est peut-être aussi le poison employé. Mais celui-ci est certainement moins important, car nous avons observé la réaction pléthorique même après l'emploi d'une matière hémocytolytique peu susceptible à première vue d'irriter les organes hémopoïétiques, c'est-à-dire après les injections intraveineuses d'eau distillée. »

D'autres auteurs (1) sont arrivés à des résultats semblables après avoir fait des expériences analogues à celles de Syllaba.

Un poison, hémolytique à doses suffisamment élevées, l'*arsenic*, a donné lieu à des constatations du même genre. C'est ainsi que Delpech ayant examiné le sang de six malades atteint d'anémies chlorotiques et symptomatiques de la phtisie, malades traités par l'arsenic, nous fait remarquer qu'aussitôt le traitement arsenical suspendu le nombre des globules rouges augmente dans les cas où il avait *diminué* à la suite de l'injection de doses suffisamment fortes.

A l'aide des faits que nous venons d'exposer brièvement,

1. Tallquist, Bignami, Dionisi, Battistini, Rovere.

Syllaba cherche à éclairer quelques points obscurs dans la marche de l'anémie pernicieuse, en particulier :

a) La marche rémittente dans certains cas de cette maladie;

b) L'action curative de l'arsenic ;

c) Les rapports de l'anémie pernicieuse avec les autres processus hémolytiques. Citons ici pour terminer les conclusions de cet auteur :

« *La marche rémittente de l'anémie pernicieuse*, si fréquente et si caractéristique, est restée inexpliquée jusqu'à ce jour. Elle est devenue claire depuis les études expérimentales que Tallquist et moi nous avons faites indépendamment l'un de l'autre.

« Le processus hémolytique dans la maladie de Biermer est un stimulant énergique des organes hémopoïétiques, de même que dans nos expériences.

« Pendant qu'il atteint son maximum dans les exacerbations de la maladie, il incite les organes hémopoïétiques à une réaction salutaire.

« C'est à celle ci que le malade doit l'augmentation progressive du nombre des globules rouges et l'accroissement du taux de l'hémoglobine, l'amélioration de l'état général consécutive et quelquefois même une guérison temporaire.

« Après un certain temps l'hémolyse pernicieuse redevient victorieuse pour être de nouveau vaincue par une nouvelle réaction puissante des organes hémopoïétiques. Ce combat peut se répéter plusieurs fois et durer des années (dix-neuf ans : Dieballa ; neuf à dix ans : Mackenzie ; huit ans : Syllaba). Il arrive bien entendu un moment où les organes hémopoïétiques faiblissent ; l'hémolyse remporte une victoire définitive.

Pour expliquer l'action curative de l'arsenic dans l'anémie progressive, Syllaba invoque un mécanisme analogue. Selon lui, l'action *hémolytique* de l'arsenic, signalée par un grand nombre d'auteurs (1), serait d'une façon indirecte la cause de son efficacité thérapeutique : « L'arsenic, pris par les gens atteints de la maladie de Biermer, redouble l'hémolyse qui y est déjà assez intense et cette exacerbation du processus hémolytique est suivie des mêmes conséquences que l'exacerbation spontanée, c'est-à-dire d'une réaction salutaire des organes hémopoïétiques. Il est possible que l'arsenic agisse aussi de son côté sur les organes hémopoïétiques (Silbermann) ; mais cette supposition n'est pas encore suffisamment démontrée, tandis que notre interprétation n'est que l'application d'une règle commune à tous les poisons hémolytiques avec lesquels nous avons expérimenté. »

Il suit de ce qui précède que le traitement arsenical ne peut réussir chez les sujets atteints d'anémie pernicieuse, qu'à la condition que les organes hémopoïétiques soient capables d'une vive réaction. Au moment où ces organes faiblissent l'arsenic ne produit plus aucun effet. Comme un bel exemple de ce genre nous pouvons citer un de nos malades : dans la première phase de sa maladie on a pratiqué sur lui des injections sous-cutanées d'arsenic avec le meilleur résultat ; à la fin de la maladie (1899) les mêmes injections sont restées sans aucun effet.

---

1. Silbermann, Podvysocky, Cutler et Bradford, Delpeuch, Stierlin, Bettmann.

OBSERVATIONS

Les observations suivantes sont extraites de l'ouvrage tchèque de Lad. Syllaba, professeur à la Faculté de Médecine de Prague, sur la pathogénie de l'anémie pernicieuse progressive. (*O Pathogenese zhoubne chudokrenovsti*, Bursik a Kohout, Prague 1901.)

OBSERVATION I

V. B..., vingt ans, instituteur.

Antécédents héréditaires. — Ses parents sont vivants.

Son père, âgé de soixante-sept ans, est asthmatique, sa mère se porte bien.

Antécédents collatéraux. — Cinq frères et sœurs.

Un frère et une sœur sont morts dans leur première enfance. Trois frères et une sœur sont bien portants. Cette dernière a cinq enfants, tous bien portants.

Antécédents personnels. — Le malade est né à terme.

Jusqu'à l'âge de six ans il s'est toujours bien porté.

A l'âge de six ans, il eut une scarlatine grave qui l'obligea à garder le lit pendant deux mois.

Depuis cette époque il est resté pâle.

Au commencement du mois d'août 1893, il glissa en descendant de voiture sur le marche-pied mouillé et se blessa à la partie antérieure et moyenne de la jambe gauche.

Cette petite plaie, négligée, s'enflamma, dans les jours qui suivirent l'accident, et donna naissance à un abcès qui finit par s'ouvrir livrant issue à une grande quantité de pus.

Pendant six semaines, le malade resta couché, la plaie suppurant toujours. Le traitement était d'ailleurs des plus sommaires, le malade se contentant de panser la plaie avec des compresses imbibées d'eau blanche. Il se décida enfin à consulter un médecin. Après un mois de pansements antiseptiques la cicatrisation était complète.

Le séjour au lit et la suppuration prolongée avaient fatigué le malade. Il souffrait d'essoufflement et de battements de cœur, surtout quand il montait des escaliers. La marche le fatiguait, il était obligé de s'arrêter fréquemment pour se reposer.

Il souffrait de bourdonnements d'oreilles, en particulier quand il passait de la position penchée à la position droite. Sa vue était moins bonne qu'auparavant.

Au mois de novembre de la même année, il s'aperçut que ses conjonctives était jaunes.

Cette teinte jaune des conjonctives et celle des téguments allèrent en s'accentuant depuis la fin de l'année 1893 jusqu'au printemps de 1894. L'entourage du malade en fut frappé et en fit la remarque au malade qui se décida à aller voir un médecin. Ce dernier lui ordonna du fer.

L'état de faiblesse du malade persistait. Il arriva cependant à terminer ses études à l'école normale.

La marche de la maladie était irrégulière. Le malade avait quelquefois de « bons jours » où il n'était pas accablé de lassitude. Ces jours-là l'essoufflement, les palpitations, les troubles de la vue, les bourdonnements d'oreilles étaient beaucoup moins accentués qu'une année auparavant.

Pendant les « mauvais jours » il ressentait une fatigue extrême avec sensation de chaleur et il était souvent forcé de garder le lit pendant un ou deux jours.

Au mois de mai 1895, il vint consulter à l'hôpital et y passa trois semaines.

Au mois de septembre 1895, il subit avec succès ses examens à l'école normale.

Devenu instituteur, il professa pendant deux mois, mais il fut bientôt repris de lassitude, de maux de tête, de bourdonnements d'oreilles et obligé de s'aliter.

On lui accorda un congé qui dure encore aujourd'hui.

L'état du malade passe par des alternatives d'amélioration et d'aggravation coïncidant en général avec une diminution ou une augmentation de la teinte ictérique des conjonctives et des téguments.

Son appétit est bon. Les selles sont régulières, depuis quelques jours cependant il y a de la constipation.

Sur les conseils de son médecin le malade vient de faire une cure de quatre semaines à Carlsbad. Il n'en a retiré aucun bénéfice.

Etat actuel. — Le malade est de taille élevée, d'ossature assez forte. Les muscles sont peu développés. Il présente une adipose légère.

L'épiderme et les muqueuses, accessibles à la vue, sont d'une teinte légèrement jaunâtre, comparable à la couleur du soufre ou du citron. Cette coloration jaune n'est pas développée d'une façon uniforme sur tout le corps ; certaines portions des téguments sont remarquablement pâles.

La coloration jaune des téguments et des muqueuses est d'une intensité décroissante dans l'ordre suivant : conjonctives oculaires, partie supérieure et antérieure du thorax, dos, front, bras, paroi abdominale, pénis et poche testiculaire, cuisses, avant-bras, mains et jambes.

Sont particulièrement pâles : la muqueuse buccale, les lèvres, la conjonctive palpébrale, la peau des oreilles et des joues.

Les paupières supérieures sont légèrement œdématiées.

Les pupilles, moyennement dilatées, sont égales et réagissent normalement à la lumière et à l'accommodation. L'iris est bleu. Sur l'iris droit, du côté interne, on voit une tache couleur de rouille.

Les cheveux sont blonds.

Le thorax est légèrement bombé.

La respiration se fait suivant le type costo-abdominal. Elle est légèrement accélérée : 28 respirations à la minute.

La percussion pulmonaire révèle de la sonorité sur toute l'étendue des poumons. La respiration est bruyante.

La matité cardiaque s'étend de la quatrième à la sixième côte. Elle ne dépasse pas la ligne mamelonnaire gauche.

On entend dans le deuxième espace intercostal gauche un léger souffle systolique qui se propage jusqu'au quatrième espace intercostal.

Dans le deuxième espace intercostal droit on entend également un bruit de souffle systolique, encore plus léger que le précédent.

A l'orifice tricuspidien le premier bruit est un peu sourd.

Les bruits de souffle ci-dessus décrits sont plus marqués quand le malade est dans la position horizontale.

Le pouls est mou, régulier et bat 85 fois.

La paroi abdominale est souple. La palpation de l'abdomen n'y révèle aucune saillie anormale.

Il n'y a pas d'atonie stomacale. Le foie n'est pas sensible, ni augmenté de volume.

La rate s'étend de la neuvième à la onzième côte. Elle n'est pas hypertrophiée.

Sur la partie moyenne de la crête tibiale, on aperçoit une cicatrice blanchâtre, elliptique, mesurant environ 5 centimètres sur 25. Elle est souple et se laisse mobiliser facilement sur les tissus sous-jacents.

Nous connaissons déjà l'origine de cette cicatrice.

L'examen du système nerveux ne révèle rien d'anormal.

La sensibilité est intacte.

Les trajets des nerfs et la colonne vertébrale ne sont pas douloureux.

Les réflexes rotuliens sont normaux. Le malade se tient bien sur la pointe des pieds et même sur un pied.

A l'examen ophtalmoscopique on ne trouve sur la rétine rien de suspect.

L'urine est foncée. Elle ne contient ni albumine ni sucre. Il n'y a pas de substances colorantes biliaires, pas d'indican.

Les selles sont foncées. Le malade n'y a jamais vu aucun parasite.

Examen du sang. — Sur une préparation de sang frais nous constatons que les hématies ne sont pas ramassées en piles. Elles sont au contraire isolées, de taille, de forme et de coloration très différentes.

Les macrocytes sont nombreux. Les poikilocytes affectent les formes les plus variées, en poire, en bâton, en croissant ou ovalaires.

Les globules ne sont pas uniformément colorés ; certains d'entre eux le sont fortement, d'autres sont presque décolorés.

On voit par ci par là des granulations provenant de globules désagrégés.

La mensuration des hématies, pratiquée selon la méthode de Schmidt et Laache, nous a donné les résultats suivants : la majorité des hématies mesure de 8-10 μ ; les plus petites mesurent 6 μ, les plus grosses, assez rares, 12-13 μ (1).

La macrocythémie est donc plus prononcée que la microcythémie chez notre malade.

Sur les préparations de sang sec, obtenues suivant la méthode d'Ehrlich, les globules rouges présentent les mêmes caractères que sur les préparations de sang frais : macrocythémie, microcythémie, poikilocytose.

Certains globules ne sont colorés qu'à leur périphérie. Le centre du globule est clair, réfringent. Il s'agit là évidemment des phénomènes de « nécrobiose endoglobulaire » décrits par Maragliano.

Nous n'avons pas constaté, sur ces préparations, la *polychromatophilie* signalée par certains auteurs.

Par ci par là, nous apercevons un globule rouge nucléé. Ces hématies à noyau sont de la grosseur d'une hématie normale ; leur noyau, relativement grand, est fortement coloré et se détache nettement sur la zone de protoplasma périphérique. Cette cellule nucléée répond, en somme, au normoblaste d'Ehrlich.

On constate une leucocytose légère, plus évidente sur les préparations de sang sec que sur celles de sang frais.

Les polynucléaires neutrophiles sont les plus nombreux ; à côté d'eux on trouve des leucocytes éosinophiles en assez grand nombre. Les lymphocytes sont plus rares.

---

1. D'après Hayem, le diamètre des globules sains varie entre 6 et 9 μ ; d'après Laache de 6,5-9 μ. Chez les anémiques il varie entre 4 et 15 μ.
Un microcyte a un diamètre inférieur à 6,5 μ.
Un macrocyte mesure plus de 9 μ.

20 septembre 1896. — *Examen du sang.* — Nombre des globules rouges : 1.720.000 soit 34,4 0/0 du nombre normal.

Nombre des leucocytes, 14.300.

Rapport des globules blancs aux globules rouges, 1/120.

Hémoglobine, 35 0/0 du nombre normal.

Le malade pèse 69 kilogs.

On lui fait des injections d'arsenic. Ce traitement n'amène pas d'amélioration appréciable.

A la fin du mois de septembre 1896, nous nous sommes décidé à faire faire par un chimiste une analyse complète d'urine, nos recherches personnelles, exécutées d'après les procédés cliniques habituels, n'ayant toujours donné que des résultats négatifs.

Analyse faite le 4 octobre 1896. — Quantité d'urine émise dans les vingt-quatre heures : 2.200 grammes.

Réaction : acide.

Poids spécifique : 1.013.

Examinée par transparence l'urine est rougeâtre ; à la lumière réfléchie elle est verdâtre.

Pas d'albumine, pas de sucre, pas de peptones.

Au spectroscope on constate une bande d'absorption entre les raies B et F du spectre. L'urine contient donc de l'urobiline.

Elle contient également de l'indican que l'on a mis en évidence par le procédé de Jaffé.

Quand on abandonne l'urine dans un verre il se forme en peu de temps un dépôt abondant rouge vif. En l'examinant au microscope, on voit que ce dépôt est formé de cristaux d'acide urique. L'addition d'alcalis les fait disparaître.

La réaction de la murexide est très nette.

L'urine contient en résumé :

1° Une quantité considérable d'urobiline ;

2° De l'acide urique en excès.

On procède également à l'examen des fèces et à leur analyse chimique.

Les excréments étaient d'une couleur foncée et contenaient d'après les dires du chimiste une *quantité énorme d'urobiline.*

20 novembre 1896. — Nombre des globules rouges, 1.300.000.

Hémoglobine, 40 0/0 du chiffre normal.

Nous procédons à une analyse chimique du sang. Nous prélevons, à cet effet, après ouverture d'une veine, 87 gr. 968 de sang sur lesquels nous prenons 12 gr. 8713 pour faire une analyse quantitative dont voici les résultats :

Les 12 gr. 8713 de sang, abandonnés au repos, ont fourni un caillot de 1 gr. 733, soit 13,47 0/0 du poids du sang.

Calciné ce caillot a donné :

0 gr. 1141 de cendre soit 0,84 0/0.

0 gr. 0026 de fer, soit 0,022 0/0 (1).

Les 75 gr. 096 de sang, abandonnés à la coagulation, dans un endroit frais, nous ont fourni un sérum limpide, *couleur rubis.*

Examiné au spectroscope, il donne lieu à deux bandes d'absorption caractéristiques situées entre les raies D et E ; on reconnaît là le spectre d'absorption de l'oxyhémoglobine.

La réaction de Huppert a révélé dans la sérum la présence d'une petite quantité de substances colorantes biliaires.

---

1. Normalement les cendres de 100 parties de globules rouges humides contiennent 0 gr. 1 de fer.

En définitive l'analyse chimique du sang nous a permis de constater :

1° Une hydrémie assez considérable, puisque le résidu solide est descendu de 21 à 22 0/0, chiffre normal, à 13,47 0/0 ;

2o Une augmentation proportionnée de la cendre ;

3° Une diminution importante du fer ;

4° De l'hémoglobinémie ;

5° De la bilirubinémie.

L'arsenic n'ayant pas amélioré l'état de notre malade, nous lui avons ordonné des pilules de Blaude et nous l'avons laissé retourner chez lui.

14 janvier 1897. — Le malade revient nous voir. Son état n'a pas changé. Il a pris du fer régulièrement pendant trois mois.

Il nous raconte que ses urines ont été fortement colorées en rouge brun pendant une quinzaine de jours, au mois de novembre dernier et qu'après avoir séjourné quelque temps dans un vase elles fournissaient un dépôt abondant.

Il ne se sent pas trop fatigué et nous demande un certificat, afin de pouvoir reprendre ses fonctions d'instituteur.

Il est toujours jaune, mais un peu moins anémique.

La muqueuse des lèvres et celle des conjonctives sont moins jaunes qu'elles ne l'étaient quelques mois auparavant.

Il pèse 72 kilos.

La rate n'est pas augmentée de volume.

On constate nettement dans l'urine, vingt-quatre heures après son émission, la fluorescence de l'urobiline.

Nous prescrivons au malade 2 grammes de salol par jour.

8 février 1897. — Le malade se sent bien.

Il a augmenté de 1 kilogramme.

L'ictère n'a pas changé depuis notre dernier examen, l'anémie par contre a un peu diminué.

On ne trouve dans l'urine ni albumine, ni sucre, ni substances colorantes biliaires.

Elle contient moins d'urobiline qu'au mois de janvier dernier.

Examen du sang. — Sur une préparation de sang frais, les hématies présentent les mêmes caractères qu'en automne 1896. La poikilocytose est cependant moins prononcée.

Les préparations de sang sec présentent le même aspect.

Il y a encore une leucocytose légère.

Les leucocytes polynucléaires neutrophiles s'y voient en assez grand nombre, ainsi que les éosinophiles.

Nombre des globules rouges : 3.413.000, soit 68 0/0 du nombre normal.

Globules blancs, 25.000.

Rapport des globules blancs aux globules rouges, 1/136.

Hémoglobine, 60 0/0.

Examen chimique du sang. — 5 centimètres cubes de sang sont prélevés, avec toutes les précautions voulues, et abandonnés au repos, dans une glacière, pendant quarante-huit heures.

Le sérum, parfaitement limpide, présente le même aspect que le sérum examiné le 20 octobre 1906. Il est d'une coloration rubis avec une fluorescence verte et ressemble en tous points à du sang laqué. La couleur rouge du sérum est cependant moins foncée qu'en 1896.

Quand on l'agite, il se produit une écume jaune.

Examiné au spectroscope, il donne les deux bandes d'absorption caractéristiques de *l'oxyhémoglobine*.

Nous conseillons au malade de continuer l'emploi du salol.

1898. — Notre malade nous écrit qu'il exerce sa profession, depuis le 15 septembre 1897, dans une école du district de L.

Il nous dit, dans sa lettre, qu'il est toujours pâle et jaune, mais qu'il est cependant assez vigoureux pour faire à pied, sans grande fatigue, un trajet de deux heures.

Il pèse 73 kilogrammes.

Il a bon appétit.

Son urine est couleur d'ambre. Elle n'est plus foncée.

Pendant trois mois, de janvier à avril 1897, il a pris régulièrement du salol.

Pendant les mois d'octobre et de décembre de la même année, il a bu, sur le conseil de son médecin, quelques bouteilles d'eau de Levico.

A l'heure actuelle, il ne prend plus aucun médicament.

7 avril 1898. — Il a pu faire, sans en être trop éprouvé, un voyage assez fatigant.

Il exerce encore sa profession.

Depuis quelque temps, il ressent de la faiblesse dans les jambes. Une fatigue quelconque lui donne des palpitations légères.

Pas d'épistaxis. Aucune hémorragie.

Les matières fécales ne sont jamais d'une coloration claire, Elles sont jaunes ou brun foncé. Le malade n'y a jamais vu de parasites.

L'anémie de la peau et des muqueuses est assez prononcée. L'ictère des conjonctives est net. A la partie antérieure du tronc, il est plus prononcé qu'au commencement de notre traitement. On constate, en plus, sur la peau du tronc du pityriasis versicolor.

Température, 38°4.

Pouls, 84.

Rien d'anormal aux poumons.

On entend un souffle systolique à la base du cœur.

La paroi abdominale est souple.

Le foie n'est pas augmenté de volume.

La rate n'atteint pas le rebord costal.

Depuis le mois de mai 1897, une série d'abcès se forment à la face antérieure de la jambe gauche. Quelques-uns d'entre eux atteignent les dimensions d'une pièce de 5 francs. Après avoir suppuré pendant quelque temps, ils se cicatrisent et de nouveaux abcès se produisent à côté d'eux. Les cicatrices sont pigmentées en brun.

L'urine est rouge foncé. Elle ne contient ni albumine ni sucre ni pigments biliaires.

A l'aide du spectroscope d'une part, de la réaction de Wirsing d'autre part, on constate la présence dans l'urine d'une quantité considérable d'urobiline.

Les matières fécales, de coloration brun foncé, ne contiennent pas de parasites.

Examen du sang. — Sur une préparation de sang frais, les macrocytes prédominent. Les microcytes sont peu nombreux. La poikilocytose est très caractérisée.

La plupart des hématies sont peu colorées. Quelques unes d'entre elles sont cependant plus foncées qu'à l'état normal.

Leucocytose légère.

Nombre des globules rouges : 1.822.000 soit 36,44 du nombre normal. Hémoglobine : 30 0/0.

Nous ordonnons au malade de l'écorce de grenadier. Ce médicament n'amène d'ailleurs l'expulsion d'aucun parasite.

3 août 1898. — Le patient nous écrit que le moindre exercice le fatigue. Il est obligé de marcher à pas lents et de se reposer souvent.

Il a bon appétit et pèse 73 kilogrammes.

Les urines sont foncées.

Les selles sont jaunes ou brunes.

Les abcès de la jambe sont moins nombreux.

14 septembre 1899. — Le malade revient nous voir. Il a exercé sa profession pendant toute l'année scolaire 1898-1899, sans s'aliter une seule fois.

Le 1er septembre 1899, sa santé n'étant pas bonne, il s'est vu obligé de solliciter un congé.

Il regrette cependant d'avoir fait cette démarche et vient nous demander un certificat attestant qu'il est capable de reprendre son service.

Nous constatons que l'état de notre malade n'est pas satisfaisant.

Une marche de courte durée suffit à l'essouffler. Il souffre de palpitations surtout lorsqu'il a fait usage de boissons alcooliques.

Il a des éblouissements quand il passe subitement de la position penchée à la position droite. Ces derniers temps il a eu de fréquents vomissements alimentaires.

L'appétit est capricieux, bon certains jours, mauvais d'autres.

Il a toujours soif et boit un à deux litres d'eau dans la journée, un demi-litre dans la nuit.

Les urines sont très abondantes, 4 à 5 litres (?) dans les vingt quatre heures. Elles sont très foncées.

Il y a plutôt de la constipation, exceptionnellement de la diarrhée et encore pas plus d'une fois par jour.

Les matières fécales sont de couleur plutôt foncée.

Les abcès de la jambe n'ont pas disparu.

L'anémie et l'ictère ne se sont guère modifiés depuis quatre ans et demi, époque à laquelle nous avons vu notre malade pour la première fois.

L'anémie est cependant un peu moins prononcée qu'au mois de février 1897.

L'état général du malade nous paraît avoir empiré.

Température, 36°6.

L'examen des poumons ne révèle rien d'anormal.

La matité cardiaque dépasse de 2 centimètres la ligne mamelonnaire gauche.

Au premier temps, on entend un bruit de souffle à la pointe et à la base, plus particulièrement au niveau de l'orifice pulmonaire.

Le foie, légèrement augmenté de volume, dépasse le rebord costal d'environ 1 centimètre au niveau de la ligne mamelonnaire droite.

La rate atteint le rebord costal au niveau de la ligne axillaire.

A l'ophtalmoscope, on constate que les membranes de l'œil sont excessivement pâles. Le calibre des artères paraît rétréci, celui des veines est plus large.

Il n'y a pas d'hémorragie rétinienne.

L'urine assez claire ne contient ni albumine, ni sucre, ni substances colorantes biliaires. Elle renferme un peu d'indican et de l'urobiline.

Examen du sang. — Une piqûre au doigt ne donne lieu qu'à

un épanchement de sang minime. Ce sang n'est pas franchement rouge, il est plutôt jaune clair et contient des filaments colorés en rouge brun.

Il ne coagule pas.

Au microscope, on constate de même qu'aux examens précédents, de la macrocythémie, de la poikilocytose, une décoloration évidente de la plupart des hématies, une multitude de débris globulaires et une leucocytose légère.

Sur les préparations de sang sec on voit aussi de nombreux globules rouges atteints de « dégénérescence endoglobulaire » de Maragliano.

Après avoir cherché longtemps, nous avons fini par découvrir, sur trois préparations, deux mégaloblastes, dont l'un, avec un noyau polychromatophile dégénéré, et un poikilocyte en forme de poire avec un noyau.

Parmi les leucocytes on voit par ordre de fréquence : des polynucléaires, des mononucléaires et des éosinophiles. Ces derniers sont plus rares que lors de notre dernier examen.

Nombre des globules rouges, 1.900.000, soit 38 0/0 du nombre normal.

Globules blancs, 18.500.

Rapport des globules blancs aux globules rouges : $\frac{1}{102,7}$

Hémoglobine : 25 0/0.

Nous avons ordonné au malade de l'arsenic en gouttes.

12 avril 1900. — J'examine le malade pour la dernière fois.

Son état est toujours le même.

Les réflexes rotuliens sont conservés.

Nous prélevons, après l'ouverture d'une veine, 80 centimè-

tres cubes de sang. Le sérum, obtenu suivant le mode opératoire précédemment décrit, est limpide et tient en dissolution de *l'hémoglobine* et de la bilirubine.

L'aspect laqué du sérum est moins accentué que celui du sérum examiné le 20 octobre 1896, et plus accentué que celui du sérum examiné le 8 février 1897.

OBSERVATION II

K. B..., femme d'un menuisier, originaire de Prague.

Agée de quarante-trois ans.

Elle est venue consulter à notre clinique pour la première fois, le 9 juillet 1896.

Antécédents héréditaires. — Son père est mort à l'âge de soixante ans, sa mère à cinquante-huit ans ; les causes de leurs décès sont inconnues.

Antécédents collatéraux. — Une sœur est morte tuberculeuse à l'âge de vingt-huit ans.

Deux frères plus âgés sont vivants et bien portants.

Antécédents personnels. — Etant enfant elle aurait souffert à un moment donné d'accès de fièvre intermittente.

Pendant une période de trois semaines ces accès seraient revenus tous les deux jours. Ils commençaient entre dix et onze heures du matin par une sensation de froid et des frissons et se terminaient par une sensation de grande chaleur.

On n'a jamais observé d'éruptions cutanées.

Premières règles à dix-neuf ans. Très abondantes et régulières. Durée de quatre à cinq jours.

Mariée deux fois, la malade n'a pas eu d'enfants de son pre-

mari et trois du second. Elle a eu son premier enfant à trente-quatre ans.

Les accouchements se sont effectués normalement. Pas de fausse couche.

Pendant les grossesses la santé de la malade était satisfaisante.

Elle a nourri ses deux premiers enfants pendant six mois, le troisième pendant un an.

Ses enfants sont vivants et bien portants.

La malade s'est toujours bien portée; il y a deux ans seulement qu'elle a commencé à se sentir énervée et fatiguée à certains moments.

Ces malaises ont augmenté d'intensité dans le courant du mois dernier.

La faiblesse est parfois assez marquée pour obliger la malade à garder le lit.

Elle souffre de palpitations et d'essoufflement surtout quand elle marche ou qu'elle monte les escaliers.

L'appétit est conservé, les selles sont régulières, les règles normales.

La malade n'est pas dans la misère ; elle mange de la viande tous les jours.

État actuel. — La malade est de taille élevée et d'ossature assez forte. Elle présente un léger embonpoint.

La peau du corps tout entier est d'une teinte analogue à celle de la cire, cette teinte est particulièrement marquée sur les lèvres, les lobules des oreilles et les conjonctives.

Sur la face, la peau exposée à l'air est pigmentée en brun, alors que les endroits protégés par un fichu ne le sont pas.

On constate un œdème léger des paupières inférieures.

Les pupilles et les sillons naso-labiaux sont symétriques.

Le thorax est plutôt plat. La respiration se fait suivant le type costal.

La percussion des poumons révèle de la sonorité sur toute leur étendue, l'inspiration est bruyante.

On sent le choc de la pointe du cœur au niveau de la cinquième côte.

La matité du cœur n'est pas augmentée.

La paroi abdominale est souple, la percussion du ventre donne un son tympanique.

La palpation de l'épigastre ne révèle aucune tumeur suspecte.

Le foie ne dépasse pas le rebord costal.

La rate située entre la neuvième et la onzième côte n'atteint pas le rebord costal.

Œdème léger des malléoles.

L'examen ophtalmoscopique ne révèle pas de lésions du fond de l'œil.

Les réflexes patellaires sont normaux.

La malade se tient facilement sur la pointe des pieds.

Température, 38 degrés.

Pouls, 88.

Respiration, 20.

L'urine est ambrée. Elle ne contient ni albumine ni sucre.

Examen du sang. — On voit de nombreux poikilocytes ; la plupart ont la forme de poires. Quelques macrocytes. La répartition de l'hémoglobine dans les globules sanguins est inégale : quelques-uns d'entre eux sont plus colorés que d'autres.

Nombre des hématies : 1.992.000, soit 39,8 0/0 du nombre normal.

Poids du corps légèrement vêtu : 63 kilos.

Du 10 juillet au 10 septembre 1896 on fait à la malade des injections d'arsenic d'après la méthode de Ziemssen. Ce traitement amène une amélioration notable.

13 septembre. — Température : 38°.

18 septembre. —Température : 37°4 ; les lèvres sont plus roses.

22 septembre. — Nombre des hématies : 2.430.000, soit 48, 6 0/0 du nombre normel.

Hémoglobine : 50 0/0.

10 octobre. — Les lèvres sont bien roses. Œdème des paupières. Œdème léger autour des malléoles.

Température : 37°.

La malade a bon appétit. Elle a repris des forces.

Nombre des globules, 3.050.000, soit 61 0/0 du nombre normel.

Hémoglobine : 60-65 0/0.

21 décembre. — La malade revient nous voir. Elle est pâle et faible avec une température de 38°2. On ne trouve rien de nouveau. Il n'y a même pas d'ictère de la peau, des conjonctives ou des muqueuses.

Pas d'urobiline dans les urines.

On prescrit les gouttes de Fowler.

12 janvier 1897. — On constate une nouvelle amélioration dans l'état de la malade.

8 mars. — La malade est de nouveau pâle et faible. Il n'y a pas d'ictère.

L'examen des poumons, du cœur et de l'estomac ne décèle rien d'anormal.

L'œdème des membres inférieurs est faible.

L'urine ne contient ni albumine, ni sucre, ni urobiline.

Température, 37°1.

On prescrit les pilules de Blaude.

5 juin. — La malade marche peu depuis une semaine ; elle garde volontiers le lit.

Les règles n'ont pas reparu depuis deux mois.

On ordonne des gouttes d'arsenic.

14 juin. — La malade se sent mieux.

L'aménorrhée persiste ainsi que l'œdème des membres inférieurs.

Un peu d'albumine dans les urines.

21 juin. — La malade est en proie à une faiblesse et un abattement extrêmes ; c'est à peine si elle peut se traîner. Il y a toujours un peu d'albumine. On met la malade au lit. A partir de ce moment on va la voir tous les jours à son domicile.

25 juin. — La peau et la muqueuses accessibles à la vue sont très pâles.

Les muqueuses des conjonctives et du palais mou sont légèrement ictériques.

Sur le tronc, sur les membres supérieurs et inférieurs on aperçoit de nombreuses taches violettes de la dimension d'une tête d'épingle ; quelques-unes sont plus grandes; ces taches ne disparaissent pas par la pression. Elle sont particulièrement nombreuses à la partie antérieure du tronc et sur la face postérieure des cuisses.

La percussion et l'auscultation des os ne révèlent rien de spécial.

On entend un bruit de souffle anémique à la pointe du cœur.

Le foie ne dépasse pas le rebord costal.

La rate ne dépasse pas le rebord des côtes.

L'examen de la cavité abdominale ne révèle ni liquide libre, ni tumeur.

L'œdème des membres inférieurs remonte jusqu'aux genoux.

La palpation et la percussion thoraciques provoquent une douleur assez vive pour que la malade la déclare insupportable. La pression de la clavicule et du fémur donne lieu à une douleur intense.

Les côtes, les os du crâne et ceux de la jambe ne présentent pas de sensibilité exagérée.

Il n'y a pas d'hémorragies rétiniennes.

Température : 38°1.

Pouls : 100.

Respiration : 22.

L'*urine* est rouge ; sa réaction est acide, elle contient un peu d'albumine. Pas de sucre ni de pigments biliaires ; pas d'urobiline ; pas d'indican. A l'examen microscopique on voit des cristaux d'urée, avec çà et là quelques cellules épithéliales plates, parfois granuleuses et dégénérées ; il n'y a pas de cylindres épithéliaux.

Examen du sang. — On constate une poikilocytose énorme, les globules du sang sont inégalement colorés ; il y a de nombreux débris globulaires.

On rencontre des normoblastes et quelques mégaloblastes.

Le nombre des leucocytes n'est pas augmenté.

Hématies : 1.020.000, soit 20,4 0/0

Hémoglobine : 30 0/0 du chiffre normal d'après Fleischl, 25 0/0 d'après Gowerse Sahli.

Examen du sérum. — Quelques centimètres-cubes de sang sont prélevés pour l'étude du sérum. Ce dernier est d'une colo-

ration jaune foncé, beaucoup plus foncée que le sérum fourni par l'un de nos confrères pour servir de contrôle.

On examine au spectroscope le sérum de la malade : il ne contient pas d'hémoglobine.

Les substances colorantes biliaires n'ont pas été recherchées.

27 juin. — On constate la présence d'une petite ecchymose sur la conjonctive de l'œil gauche.

Pas d'hémorragie rétinienne.

Sur les bras quelques ecchymoses dont l'une, de forme elliptique, mesure 3 centimètres de long sur 2 de large.

Pas de fièvre.

Anorexie complète.

28 juin. — La malade est très pâle. Elle se lève et se promène de temps en temps dans sa chambre, mais elle se plaint d'étourdissements et de bourdonnements d'oreilles.

29 juin. — Pendant la nuit et pendant toute la journée elle a eu de la diarrhée.

Pas de fièvre.

Dans la nuit du 1er au 2 juillet, la malade a eu une épistaxis peu abondante mais prolongée.

La faiblesse générale augmente ; la malade ne quitte plus le lit.

Dans la nuit du 2 au 3 juillet : diarrhée (sept selles). Le manque d'appétit persiste.

Dans la nuit du 3 au 4 juillet : délire.

4 juillet. — Pas de fièvre depuis le 25 juin. L'anorexie continue.

7 juillet. — La malade va mieux, elle se plaint toujours de bourdonnements d'oreilles. L'appétit est meilleur. L'anémie est considérable et particulièrement marquée sur les conjonctives, les muqueuses des lèvres, de la langue, du palais et du voile.

Les conjonctives et le palais présentent une teinte ictérique.

L'ecchymose conjonctivale a disparu ainsi que l'une des taches ecchymotiques du bras gauche. Les autres persistent.

Pas d'hémorragie rétinienne.

Température : 37° 6.

Pouls : 100.

Respiration : 20.

L'*urine* est remarquablement foncée. Elle ne contient pas d'albumine, mais des traces d'urobiline.

Les matières fécales sont dures et très foncées, presque noires. A l'examen microscopique on y constate la présence de sang altéré.

10 juillet. — L'état de la malade continue à s'améliorer ; ses selles sont moins foncées. L'appétit est bon.

14 juillet. — La grande ecchymose du bras droit a disparu ; les petites ecchymoses sort moins nombreuses.

Les selles sont régulières.

16 juillet. — Les forces reviennent, les bourdonnements d'oreilles diminuent. La malade commence à s'asseoir dans son lit.

17 juillet. — On lui fait ingérer des tablettes de moelle osseuse.

A la fin du mois de juillet la malade commence à être assez forte pour s'occuper de son ménage. L'anémie est encore assez considérable, mais l'ictère des conjonctives, du palais et du voile a disparu.

Au mois de *janvier 1898* j'ai revu ma malade pour la dernière fois. L'anémie de la peau et des muqueuses était manifeste, moins accentuée cependant qu'au commencement du mois de juillet de l'année précédente.

Il n'y avait pas d'ictère.

L'examen des urines et celui des organes ne donne que des résultats négatifs.

Odème léger autour des malléoles.

Examen du sang. — Nombre des hématies : 2.900.000 soit 58 0/0 du nombre normal.

Hémoglobine : 65 0/0.

Nous avons fini par perdre de vue notre malade. Les recherches que j'ai faites pour la retrouver n'ont pas abouti. Tout ce que j'ai pu savoir, c'est qu'elle était en vie et que son anémie persistait.

OBSERVATION III

B. Y..., cordonnier trente-quatre ans de Zirkow.

Il est venu pour la première fois à notre policlinique le 9 avril 1796.

Antécédents héréditaires : père mort d'une hydropisie, la cause de la mort de sa mère n'est pas connue.

Antécédents collatéraux. — Un père mort de cause inconnue. Trois frères et deux sœurs vivants et bien portants.

Antécédents personnels : n'a jamais été malade dans son enfance, n'a jamais eu ni fièvre, ni aucune maladie infectieuse. Il a mené une vie rangée, sans faire jamais d'excès. Marié depuis neuf ans il n'a pas d'enfants.

Pendant l'automne de l'année 1895, il a été pris de palpitations et d'essoufflements, surtout en montant.

Un médecin consulté ne trouva aucune lésion organique.

Ces troubles disparurent complétement jusqu'à il y a trois semaines.

A cette époque ils revinrent accompagnés d'une faiblesse générale, de prostration et de douleurs dans les membres.

Le malade s'aperçut que son teint était devenu pâle et *jaunâtre ;* les personnes de son entourage firent la même observation. En même temps que ces malaises firent leur apparition, l'appétit disparut complètement. Actuellement le malade mange mieux ; ses selles sont régulières.

Etat actuel. — Le malade est un homme de taille élevée et de forte ossature. La peau de tout le corps, et surtout celle de la face, présente une coloration *particulièrement jaunâtre* ; le blanc des yeux est légèrement ictérique ; la muqueuse des conjonctives et la peau des lèvres sont décolorées.

En dehors de la teinte jaunâtre les téguments de la face ne présentent rien de particulier.

Les pupilles sont égales et réagissent normalement.

La muqueuse gingivale ainsi que celle du palais et du voile du palais sont très pâles ; la muqueuse du pharynx, sur laquelle on aperçoit quelques granulations, est moins décolorée.

Le cou est long, le thorax assez bombé ; la respiration s'effectue d'après le type costo-abdominal, à la percussion les poumons sont sonores dans toute leur étendue ; l'inspiration est bruyante.

La peau de l'abdomen est souple et élastique ; le toucher ne révèle ni tumeur ni points douloureux. Il n'y a pas de bruit de clapotage. Le foie n'est pas augmenté de volume, la rate n'est pas perceptible.

La percussion abdominale donne un son sonore et tympanique.

Les glandes lymphatiques ne sont pas augmentées de volume.

Urines. — L'urine est *jaune rougeâtre* ; elle ne renferme ni albumine ni sucre ni pigments biliaires.

La température est de 37° 2.

Nombre de pulsations : 84.

Examen du sang. — Au microcospe on voit dans le sang de nombreux globules rouges déformés ; ça et là des microcytes, des macrocytes et quelques globules rouges nucléés.

Nombre des hématies : 1.880.000 soit 37,6 0/0 du chiffre normal.

Hémoglobine : 40 0/0.

Poids du corps légèrement vêtu : 62 kilogrammes.

Traitement. — Du 10 avril au 3 juin on fait au malade des injections d'arsenic d'après la méthode de Ziemssen.

Au cours du traitement l'état du malade s'est sensiblement amélioré. Les troubles subjectifs ont disparu. La décoloration des téguments et des muqueuses est devenue moins marquée.

Examen du sang (12 mai 1876). — Nombre des globules rouges : 3.030.000 soit 66. 6 0/0 du nombre normal.

Hémoglobine, 55 0/0.

Cette amélioration durera plusieurs mois et persistera même après la suspension du traitement par l'arsenic. Le 3 juin 1896, le nombre des hématies est de 3.010.000 soit 60, 2 0/0 du même nombre.

Hémoglobine : 55 0/0.

L'ictère des conjonctives a disparu. Le malade a augmenté de 2 kilogrammes. Il pèse 64 kilogrammes.

6 novembre 1896. — L'état général est toujours satisfaisant ; les muqueuses accessibles à la vue sont de coloration normale.

L'examen du tube digestif et celui des urines ne révèlent rien d'anormal.

L'état du malade est resté bon pendant toute l'année 1897.

5 février 1898. — Le malade revient à l'hôpital ; il a pris froid à la suite d'un excès alcoolique.

Depuis ce jour il se plaint d'une sensation de poids à l'épigastre qui augmente après les repas.

Il tousse et expectore un peu.

Son appétit est bon, les selles régulières. Les conjonctives et les lèvres sont légèrement décolorées.

Il n'y a pas d'ictère.

L'examen du cœur et des organes abdominaux ne révèle rien d'anormal.

Il n'y a pas de fièvre.

Le pouls bat à 90 pulsations.

Dans les urines on ne trouve ni albumine ni sucre, mais des traces d'urobiline.

La numération des globules du sang ne révèle pas de modification du nombre des hématies ; on en trouve 3. 890.000 soit 77, 8 0/0 du nombre normal.

Hémoglobine : 60 0/0.

Le malade pèse 69 kilogrammes.

4 avril 1898. — Le malade est de plus en plus souffrant ; il se plaint d'essoufflement, se produisant principalement quand il monte les escaliers.

Il n'a pas d'appétit. Il a eu un vomissement alimentaire. Les fonctions intestinales se font régulièrement.

Le malade est pâle, ses lèvres sont peu colorées. On constate une teinte *ictérique* des conjonctives. Les téguments sont de couleur normale.

Rien du côté des poumons.

Le cœur n'est pas dilaté ; on n'y entend pas de bruits de souffle.

Les signes abdominaux sont toujours négatifs.

Température : 37°6.

Pouls : 84.

Dans l'urine on ne trouve ni albumine ni sucre, mais de l'urobiline.

On ordonne la liqueur de Fowler.

17 mai 1898. — Le malade se présente à la visite très abattu. Il a de la diarrhée depuis plusieurs jours. L'anémie est très prononcée, l'ictère des conjonctives très net.

La langue est saburrale.

Température : 40°5

Pouls, 160.

Rien du côté des poumons ni du cœur.

La rate dépasse légèrement le rebord costal.

Les réflexes patellaires sont diminués.

L'urine est rouge et ne contient ni albumine ni sucre. Elle renferme de l'urobiline.

10 juin 1898. — Du 20 au 29 mai le malade, atteint d'une fièvre typhoïde, a gardé le lit dans un hôpital suburbain. D'après ses dires il aurait eu une forte fièvre, avec excitation considérable et une diarrhée presque continuelle.

Actuellement il n'y a plus de fièvre.

L'anémie ne s'est pas modifiée, mais l'ictère des conjonctives est moins net.

Les réflexes patellaires sont abolis.

Il n'y a pas de signe de Romberg ; le malade ne peut pas se tenir bien longtemps sur la pointe des pieds.

Pas de symptômes oculo-pupillaires.

L'urine contient un peu d'indican, mais pas d'urobiline.

29 septembre 1898. — Le malade vient consulter à cause de l'anorexie.

Les selles sont régulières.

L'anémie, quoique assez forte, est moins considérable qu'aux mois de mai et juin de la même année.

L'ictère des conjonctives est faible.

Il n'y a pas de fièvre.

L'urine donne une belle réaction d'urobiline.

4 juillet 1899. — Le malade est venu nous voir dans un état misérable. La décoloration de l'épiderme, des lèvres et des conjonctives est intense. La couleur des lèvres est presque identique à celle de la peau environnante.

L'*ictère* des conjonctives et du palais mou est bien net.

Les téguments ne présentent pas une coloration aussi intense que celle due à un ictère catarrhal ordinaire, mais ils sont cependant nettement *jaunes*.

La peau de la face, du cou, du dos des mains et des pieds est pigmentée.

Les sommets des poumons ne présentent rien de suspect.

Le foie et la rate sont nettement perceptibles sous le rebord costal.

Pas de tumeur abdominale.

Pas d'atonie de l'estomac.

Les membres inférieurs sont légèrement œdématiés.

Les réflexes patellaires sont abolis.

Le signe de Romberg est net. Le malade ne peut se tenir debout ni sur l'une ni sur l'autre jambe; un petit moment seulement sur la pointe des pieds.

Les sensibilités cutanée et musculaire sont intactes.

Le malade se plaint de douleurs dans les jambes ; la percussion des os de la jambe est douloureuse.

Température : 38°1.

L'urine est rouge et donne une belle réaction d'urobiline.

Pas d'appétit. Un vomissement.

Les selles sont régulières.

Examen du sang. — Sur une préparation de sang frais on voit une poikilocytose énorme ; des macrocytes et surtout des microcytes. Nous avons trouvé dans cette préparation un mégaloblaste ; il n'y avait pas d'augmentation du nombre des leucocytes.

Nombre des hématies : 930.000, soit 18,6 0/0 du nombre normal.

Hémoglobine : 22 0/0.

On fait au malade des injections d'arsenic d'après la méthode de Ziemssen, du 4 juillet au 20 août. Ces injections ne *produisent aucun effet.*

Le malade a de la diarrhée qu'on fait disparaître par l'opium.

Il ne présente pas d'autres signes d'intolérance pour l'arsenic.

Pendant le traitement la température s'est maintenue à 38 degrés.

24 août 1899. — La femme du malade vient nous dire que son mari a l'esprit troublé et ne reconnaît plus son entourage.

A dater de ce jour j'ai commencé à voir le malade chez lui.

25 août. — Le malade est alité et se plaint d'une grande faiblesse.

Il est très anémique ; les conjonctives, les muqueuses de la bouche et du voile du palais, la peau de la face sont ictériques.

La teinte jaunâtre des téguments va en s'accentuant.

Il y a de l'œdème léger des paupières.

Au poumon gauche, à trois doigts au-dessus de la base la percussion révèle de la matité ; rien d'anormal aux sommets.

L'impulsion des carotides est assez forte.

La matité cardiaque s'étend de la quatrième à la sixième côte ; à gauche elle n'atteint pas la ligne mamelonnaire.

Le foie s'étend, au niveau de la ligne parasternale droite, depuis le bord inférieur de la cinquième côte jusqu'au milieu de la ligne unissant l'appendice xiphoïde à l'ombilic ; au niveau de la ligne mamelonnaire droite il s'étend depuis le bord supérieur de la sixième côte jusqu'à 4 centimètres au-dessous du rebord costal.

Il n'est pas sensible.

La rate s'étend depuis le bord supérieur de la septième côte jusqu'au rebord costal qu'elle dépasse légèrement sur la ligne axillaire.

Il y a un œdème léger autour des chevilles.

La palpation et la percussion provoquent de la douleur dans les tiers inférieurs des os de la jambe.

Température, 37°8.

Pouls, 116-120.

L'urine est rouge jaunâtre, ni albumine, ni sucre.

La fluorescence de l'urobiline apparaît aussitôt l'essai fait.

L'appétit est nul, les selles régulières.

On administre de la quinine.

5 septembre. — Pas de fièvre. Les lèvres sont un peu plus colorées.

Le malade est moins abattu qu'à ma première visite, mais il ne quitte pas le lit. Son appétit est meilleur.

Il n'y a pas de diarrhée.

A l'examen on ne constate qu'un souffle systolique dans le creux sus-claviculaire et une augmentation du volume du foie et de la rate.

L'urine donne toujours la réaction de l'urobiline.

9 septembre 1899. — L'état du malade va en s'améliorant, l'urine contient de l'urobiline.

On prescrit les pilules de Blaude.

19 septembre. — Le malade a commencé à se lever. Il avait eu des frissons le 12, de la diarrhée le 13 et le 14 (quinze selles en vingt-quatre heures), le 17 il avait eu des nausées « comme si son estomac avait voulu se soulever » et il s'était senti étourdi

Aujourd'hui il est au lit.

Température : 37°5.

L'appétit est meilleur. Il y a de la constipation depuis le 16.

21 septembre. — L'appétit est encore bon. Pas de diarrhée. Température 37 degrés. L'anémie est toujours semblable à ce qu'elle était au mois de juillet 1899.

L'ictère des conjonctives, de la muqueuse buccale et du palais mou est un peu moins prononcé que le 25 août dernier, mais il est net.

La teinte pâle et jaunâtre à la fois des téguments est très particulière et ne ressemble pas à la teinte que présente la peau d'une chlorotique se trouvant par hasard dans notre service.

La face, la nuque, le dos des mains et des pieds sont pigmentés en brun.

Examen du sang. — Sur des préparations de sang frais et de sang desséché on constate une poikilocytose considérable, de la microcythémie, de la nécrobiose endo-globulaire de Maragliano ; un seul mégaloblaste sur plusieurs préparations, très

peu de leucocytes, sur certaines préparations on en voit deux ou trois ; sur d'autres il n'y en a pas du tout.

Nombre des hématies : 700.000, soit 14 0/0 du nombre normal.

Hémoglobine, 20 0/0.

Examen du sérum. — Le Dr Halek a prélevé d'une veine environ 15 centimètres cubes de sang qui coagule rapidement.

Déposé dans un endroit frais il se sédimente parfaitement. Le caillot rétracté au fond de l'éprouvette occupe 2 centimètres cubes, le sérum au-dessus 13 centimètres cubes.

Il s'ensuit que le sang du malade contenait 13,33 0/0 d'éléments figurés et de fibrine pour 86.66 0/0 de sérum (le chiffre normal de sérum étant de 50 à 60 0/0).

Il y avait donc une forte hydrémie.

Le sérum séparé du caillot et filtré a été examiné par le Dr Formanek et par moi.

Pour contrôler les résultats obtenus nous avons examiné en même temps le sérum séparé d'un caillot de sang provenant d'une femme bien portante qui venait d'accoucher.

Voici le résultat de nos observations :

Examiné soit par transparence soit par réflexion, le sérum de notre malade est beaucoup plus jaune que le sérum normal. Celui-ci est jaune pâle, celui-là d'un jaune d'or.

Le spectroscope ne révèle la présence de subtances colorantes ni dans l'un ni dans l'autre de ces sérums.

Pour déceler la présence des pigments nous avons eu recours à la méthode indiquée par le Dr Gerhardt dans sa thèse sur l'urobiline.

Cinq centimètres cubes de sérum, étendus de leur volume d'eau, sont additionnés de sulfate de soude et d'acide acétique. Après coagulation on filtre la liqueur, le liquide obtenu est clair

et incolore, qu'il provienne du sérum de notre malade ou du sérum servant de contrôle.

A l'examen spectroscopique il ne donne lieu à aucune bande d'absorption.

Le résidu resté sur le filtre et provenant du sérum pathologique est de coloration jaune clair ; le résidu provenant du sérum sain est tout à fait blanc.

Ces résidus sont lavés à l'eau chaude puis additionnés d'alcool acidulé par de l'acide sulfurique et chauffés jusqu'à ébullition. On filtre.

Le résidu provenant du sérum malade a communiqué à l'alcool une belle teinte verte ; dans le cas normal l'alcool est resté incolore.

Après filtration du liquide alcoolisé le résidu resté sur le filtre est vert dans le premier cas, blanc dans le second.

Il en résulte que le sérum de notre malade ne contient pas d'hémoglobine, mais bien de la *bilirubine*. C'est à elle qu'est due la coloration jaune d'or du résidu et la couleur verte de l'alcool.

21 septembre. — Le malade se porte bien malgré la prise de sang.

Température : 37°4.

26 septembre. — On enlève les points de suture. La plaie s'est fermée par première intention. L'appétit est bon, les selles régulières.

L'ictère des conjonctives et du palais mou est de nouveau assez prononcé.

La palpation du sternum et du fémur provoque une douleur modérée.

Température : 37°5.

L'urine est jaune foncé et contient de l'urobiline, pas de pigments biliaires.

3 octobre. — L'état du malade est stationnaire. L'ictère des conjonctives et du palais mou est encore plus intense.

Dans l'urine on trouve de l'urobiline, mais pas de pigments biliaires.

9 octobre. — La décoloration des lèvres et de la muqueuse buccale est intense, de même que leur coloration ictérique.

Les téguments du corps présentent un aspect singulier dû à l'association de la pâleur à l'ictère.

La face est pigmentée en brun et œdématiée.

Pas de fièvre.

Pouls régulier : 114 pulsations.

L'impulsion des carotides est assez forte.

La matité cardiaque dépasse de 2 centimètres la ligne mamelonnaire gauche, la pointe du cœur bat en dehors du mamelon.

Rien d'anormal aux sommets des poumons ; à la base : matité au-dessous de la huitième côte à gauche, de la neuvième à droite.

Le foie et la rate sont tels que nous les avons décrits précédemment.

Pas de liquide libre dans la cavité abdominale.

L'œdème des membres inférieurs s'étend jusqu'à la limite entre le tiers supérieur et le tiers moyen du tibia.

Les réflexes patellaires sont abolis.

Le signe de Romberg existe.

La sensibilité est normale. Le trajet des nerfs n'est pas douloureux.

A l'examen ophtalmoscopique on trouve la rétine anémiée, il n'y a pas d'hémorragie rétinienne.

Le malade marche très peu, il reste presque tout le temps couché.

L'appétit est bon, le malade a soif presque continuellement.

Les selles sont normales ; il y a cependant un peu de constipation.

Le malade se plaint d'un bruissement continu dans la tête, il compare ce bruit « au roulement des voitures qui passent ».

Il n'a pas de vertiges.

Il dort mal depuis quelques jours.

J'adresse le malade à la clinique du conseiller de la Cour, M. le Professeur Dr Eiselt.

Le Dr Prochazka, assistant à la clinique, a eu l'obligeance de m'envoyer les notes suivantes pour me tenir au courant de la marche ultérieure de la maladie :

3 novembre. — Examen du sang.

Sur une préparation de sang frais on constate une poikilocytose énorme ; formes en poire, en bâton ; presque pas de formes en croissant.

Nombre des globules rouges : 510.000, soit 10,20/0.

Hémoglobine : 20 0/0.

L'urine ne contient ni urobiline, ni substances colorantes biliaires.

Le malade est extrêmement faible ; il a complètement perdu l'appétit ; il présente de l'œdème généralisé.

Il est apathique et dans un état de somnolence légère.

Il ne répond aux questions que lorsqu'on élève la voix et ses réponses sont peu intelligibles.

Il présente des troubles respiratoires très marqués.

Le nombre des inspirations est augmenté ; (on en compte 27

par minute ; l'inspiration est profonde, l'expiration prolongée et bruyante.

Pendant les derniers jours de sa vie le malade a toussé en expectorant des crachats rouillés, striés de sang.

A la fin, il y a eu de l'œdème pulmonaire.

Le malade meurt le 10 novembre.

Autopsie. — L'autopsie a été faite le 11 novembre 1899, par notre confrère, le professeur Kiml en présence du professeur Hlava.

Sujet âgé d'environ quarante ans, de taille moyenne, ossature forte. Le corps est amaigri.

Les téguments sont pâles et colorés en *jaune* ; les paupières sont légèrement œdémateuses et gonflées.

Les conjonctives sont *jaunes*.

Les lèvres présentent une teinte ictérique jointe à de la décoloration.

Le thorax est large, assez bombé ; on distingue nettement les espaces intercostaux.

La paroi abdominale est résistante.

Le creux épigastrique est déprimé.

La prépuce et la partie inférieure du scrotum sont œdématiés ; les membres inférieurs présentent aussi un œdème léger.

Sur la jambe droite au-dessous de la rotule on voit une cicatrice blanche superficielle, de forme elliptique et mesurant 16 centimètres de longueur sur 6 centimètres de largeur.

Le *crâne* a une forme normale. Son plus grand diamètre antéro-postérieur mesure 18 centimètres, le transversal 15 centimètres.

Les os du crâne sont épais ; le tissu spongieux prédomine ; la moelle des os du crâne est claire, de couleur gris-rosé.

Les sutures sont bien marquées.

La *dure-mère* est pâle surtout le long du sinus longitudinal supérieur ; elle est colorée en jaune clair.

Les granulations de Pacchioni sont nombreuses et fortement colorées en jaune.

Sur la surface interne de la dure-mère on voit des fausses membranes hémorragiques récentes ainsi que des lésions anciennes de pachyméningite.

Le *cerveau*, de volume normal, est symétrique.

La pie-mère colorée en jaune clair est épaissie sur la face convexe du cerveau.

Dans les cavités ventriculaires le liquide cérébro-spinal est teinté en jaune-citron.

Le bulbe olfactif est jaune.

La protubérance annulaire et la moelle allongée ont l'air exsangue.

Le *poumon* gauche pèse 950 grammes.

La plèvre est épaissie au sommet, elle ne présente pas d'adhérences.

Le tissu pulmonaire est pâle, infiltré de liquide jaune.

Le poumon droit pèse 1.000 grammes, il présente les mêmes caractères que le gauche.

Le *cœur* est gros ; ses cavités sont légèrement dilatées ; le muscle cardiaque lui-même est décoloré ; il n'y a pas de dégénérescence graisseuse.

L'endocarde et les valvules sont colorés en jaune.

Les muqueuses pharyngée et laryngée sont pâles et jau-

nâtres ; celles du palais mou et de la paroi postérieure du pharynx sont œdématiées.

Les deux lobes de la glande thyroïde sont augmentés de volume ; le lobe droit est calcifié ; il porte sur le côté, rattachée par un pédicule, une petite glande supplémentaire.

Diaphragme. — Le centre phrénique est coloré en jaune.

La *rate* présente des adhérences sur sa face convexe ; elle est augmentée de volume ; ses dimensions sont de 17 centimètres sur 13 centimètres ; *elle pèse 650 grammes.*

Ses bords sont mousses. Sa tranche de section est rouge foncé.

Par le râclage on n'obtient qu'une très petite quantité de pulpe.

Le foie est augmenté de volume; il pèse 2.500 grammes.

Le tranche de section est couleur d'ocre. La consistance est très ferme. Les canalicules biliaires sont libres.

Dans la vésicule biliaire la bile est couleur brun d'or.

Les ganglions rétro-péritonéaux sont hypertrophiés, d'une coloration rose gris-clair.

Le *pancréas* est décoloré.

Les muqueuses de *l'estomac* et de *l'intestin grêle* sont amincies et pâles ; celle du gros intestin est épaissie et décolorée.

Le contenu intestinal est brun. On n'a pas trouvé de parasites.

Le *plexus solaire* ne présente pas d'altérations.

Les *reins* sont augmentés de volume. Ils se laissent facilement décortiquer ; leur surface est lisse.

La parenchyme est couleur d'ocre et de consistance remarquablement ferme.

La *vessie* est rétractée, sa muqueuse est pâle.

La *moelle* de *l'os crural* est rouge foncé.

Diagnostic porté après l'autopsie :

Anémie pernicieuse.

OBSERVATION IV

M. R..., âgée de cinquante-trois ans, femme d'un ouvrier de Dablic. Elle s'est présentée dans notre service le 29 juin 1898. Depuis trois ans déjà, elle est souffrante. Avant de venir nous voir elle avait consulté notre confrère le Dr Heindl de Kobylis.

Celui-ci m'avait communiqué les notes suivantes :

« J'ai vu la malade pour la première fois le 4 mai 1897. Elle était déjà extrêmement pâle et se plaignait surtout de dyspnée.

« A l'examen je n'avais constaté qu'une fièvre modérée et un souffle systolique à la pointe du cœur.

Dans le courant de la même année j'ai revu la malade deux fois ; son état ne s'était pas modifié ; la température était plus élevée que la première fois. »

Etat actuel. — La malade se plaint de faiblesse générale et de dyspnée au moindre effort. Elle souffre en outre de douleurs généralisées à tout le corps, plus marquées toutefois dans les membres et dans le côté gauche du thorax.

Les mains et les pieds sont le siège d'un engourdissement presque constant.

La malade a toujours froid, elle est sujette à des syncopes fréquentes et se plaint de bourdonnements d'oreilles.

Dans ces derniers temps ses jambes ont enflé.

L'anorexie est très prononcée.

Les selles sont irrégulières (la malade reste souvent quatre jours sans aller à la selle).

Elle n'a pas eu d'enfants et n'a jamais fait de fausses couches.

La ménopause s'est produite à l'âge de quarante ans.

La malade est très pâle.

Elle présente une *teinte ictérique légère* des conjonctives et du palais mou. Les téguments sont d'une *teinte jaunâtre* singulière.

Il n'y a pas de fièvre. Le pouls est fort et régulier, il bat à 96 pulsations.

La percussion des poumons révèle de la sonorité dans toute leur étendue.

L'inspiration est bruyante.

La matité cardiaque s'étend de la quatrième à la sixième côte et dépasse de 2 centimètres la ligne mamelonnaire gauche.

On entend un souffle systolique faible à la pointe.

Le foie ne dépasse pas le rebord costal.

La rate s'étend de la neuvième à la onzième côte.

On ne constate pas de tumeur dans la région stomacale. L'estomac n'est pas dilaté. Il n'y a pas de bruit de clapotage.

L'œdème des membres inférieurs remonte jusqu'aux genoux.

Les os longs des membres et les côtes sont douloureux à la pression et à la percussion.

La malade ne ressent par contre aucune douleur sur les trajets des nerfs.

Les réflexes patellaires existent, mais ils sont faibles.

L'*urine* est rouge. Elle ne contient ni albumine, ni sucre, ni pigments biliaires, mais de l'urobiline.

Examen du sang. — Sur une préparation de sang frais on

voit des déformations notables des globules rouges ainsi que des modifications de leur coloration. Le nombre des leucocytes n'est pas augmenté.

Nombre des globules rouges, 2.020.000 : soit 40,4 0/0 du nombre normal.

Hémoglobine, 45 0/0.

On ordonne à la malade la liqueur de Fowler.

27 août 1899. — La malade a été examinée par le Dr Heindl. Il a constaté comme nous la pâleur des téguments, l'augmentation de la matité cardiaque, la dyspnée, l'œdème des membres inférieurs, l'anorexie et enfin l'insomnie.

25 septembre 1899. — La malade vient consulter à notre clinique.

Elle continue à se sentir très faible, à souffrir de dyspnée, d'engourdissement des mains et des pieds ; elle a toujours froid et se plaint de bourdonnements d'oreilles. L'anorexie et la constipation persistent.

L'*ictère* des conjonctives et de la muqueuse du palais mou est net.

Les téguments du corps tout entier présentent une teinte jaunâtre.

Pas de fièvre.

Le pouls fort et régulier bat 102 fois. Le cœur est tel que nous l'avons décrit précédemment.

Œdème des membres inférieurs remontant jusqu'aux genoux.

La pression et la percussion des os longs des membres et des côtes donnent lieu à une douleur assez vive.

Pas de douleurs sur le trajet des nerfs.

Les réflexes rotuliens sont diminués.

Dans l'*urine* on trouve de l'urobiline.

Examen du sang. — On examine des préparations de sang frais et de sang sec : les hématies sont de grandeurs très différentes avec prédominance du nombre des macrocytes sur celui des microcytes.

Les poikilocytes présentent des formes bizarres ; on en voit de carrés, d'autres ayant la forme de croissants, etc.

On ne rencontre sous le champ du microscope que de rares hématies ayant une forme et des dimensions normales.

Certains globules renferment des granulations rondes ou elliptiques qui réfractent la lumière d'une façon extraordinaire et ne se colorent pas du tout sur les préparations colorées.

Nous considérons ces granulations réfringentes comme une manifestation de la dégénérescence endo-globulaire décrite par Maragliano.

En général les globules rouges se colorent avec la plus grande facilité, même sur les préparations insuffisamment colorées.

Sur trois préparations on a trouvé en tout trois mégaloblastes dont deux présentaient d'une façon manifeste de la polychromatophilie.

Nombre des globules rouges, 1.734.000, soit 34 0/0 du nombre normal.

Quantité d'hémoglobine, 30 0/0.

On prescrit à la malade la liqueur de Fowler.

8 octobre 1899. — J'ai examiné la malade avec mon confrère le Dr Heindl à Kobylis.

Son état est toujours le même. L'anémie persiste. L'*ictère des conjonctives* est net ; celui du palais mou a disparu.

L'*urine* de couleur ambrée, contient de l'urobiline ; il n'y a ni albumine, ni sucre, ni pigments biliaires.

Le Dr Heindl ouvre une veine et prélève 15 centimètres cubes de sang qui coagule assez rapidement. On le met dans un endroit frais où il dépose parfaitement : le caillot, au fond de l'éprouvette, remplit environ 3 cmc. 33, le sérum au-dessus 11 cmc. 67.

D'après cette proportion le sang de notre malade contenait donc 22,2 0/0 de globules rouges et de fibrine, et 78,8 0/0 de sérum.

Le sang normal contenant 50 à 60 0/0 de sérum, notre malade présente donc une hydrémie très marquée.

Après avoir séparé le caillot du sérum nous avons étudié ce dernier dans notre laboratoire.

Le sérum est d'une coloration *jaune doré*. L'examen spectroscopique ne révèle rien de particulier ; le violet paraît cependant un peu plus foncé que d'habitude.

On additionne le sérum de son volume d'eau saturée de sulfate de soude. On acidule le mélange à l'aide de quelques gouttes d'acide acétique. Il se produit un précipité qu'on sépare du liquide en le filtrant.

Le sérum filtré est clair, incolore ; il ne coagule pas à l'ébullition.

Examiné au spectroscope il ne donne lieu à aucune bande d'absorption.

Le résidu, recueilli sur le filtre, est d'une coloration jaune citron. On le lave à l'eau chaude, on l'assèche à l'aide de papier filtre puis on le fait bouillir avec de l'alcool acidulé par l'acide sulfurique et on filtre.

La liqueur filtrée est d'une belle couleur verte. Le résidu

resté sur le filtre est verdâtre aussi. Le sérum contient des pigments biliaires. Ce sont eux qui communiquent à la liqueur cette belle coloration jaune. Elle ne contient pas de substances colorantes du sang.

La petite plaie occasionnée par l'ouverture de la veine a guéri par première intention.

21 octobre. — L'œdème des membres inférieurs s'est étendu à la paroi abdominale, sur le dos, jusqu'à l'angle inférieur de l'omoplate et aux membres supérieurs qui sont enflés depuis les doigts jusqu'aux coudes.

La malade ne peut pas marcher. Elle est assise dans son lit presque tout le temps.

L'urine ne contient pas d'albumine, mais beaucoup de phosphates.

On ordonne des diurétiques.

18 novembre. — La malade est toujours anémique, l'ictère des conjonctives est moins marqué.

Pas de fièvre.

Les pulsations, au nombre de 112, sont faibles et régulières.

Respiration : 26.

Les poumons sont normaux.

Le cœur dépasse à gauche de 2 centimètres la ligne mamelonnaire.

Le souffle systolique à la pointe persiste.

Le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume.

L'œdème des membres supérieurs, du dos et de la paroi abdominale, s'est résorbé ; celui des membres inférieurs persiste.

La malade émet 2 litres d'urine dans les vingt-quatre heures.

L'urine ne contient ni albumine, ni sucre. ni urobiline. L'élimination des phosphates urinaires est augmentée.

La malade se plaint de dyspnée. Le sommeil est satisfaisant, le moral mauvais. La malade est désespérée parle peu et se montre très irritée.

19 décembre. — Il n'y a pas d'œdème.

L'urine contient de l'urobiline.

La malade souffre de dyspnée et d'oppression précordïale.

5 janvier. — La malade revient nous voir à notre clinique.

L'anémie est considérable.

La teinte jaunâtre des téguments est très marquée.

L'urine contient de l'urobiline.

Les réflexes patellaires sont abolis.

20 janvier 1900. — Nombre des globules, 1.600.000, soit 32 0/0 du nombre normal.

Globules blancs, 5.000.

Hémoglobine, 25 0/0 du chiffre normal.

La malade a eu plusieurs fois des vomissements et des épistaxis.

J'ai vu la malade pour la dernière fois le 20 mai 1900. Son état ne s'était pas modifié.

OBSERVATION V

A... A., trente-neuf ans, femme d'un ouvrier de Dablic.

Elle vient nous voir pour la première fois le 8 juin 1898.

C'est une cliente de notre confrère le Dr Heindl, qu'elle a consulté pour la première fois le 4 janvier 1897.

Voici les notes que notre confrère nous a communiquées :

La malade est mère de deux enfants bien portants. Elle n'a jamais eu de fausses-couches. Ses règles sont régulières, mais peu abondantes.

Très pâle, elle se plaint d'une grande faiblesse et d'une prompte fatigue au moindre effort.

Auparavant active et vigoureuse, elle était tombée petit à petit dans un état de dépression profonde.

A l'examen du cœur et du poumon, le Dr Heindl ne trouva rien d'anormal.

Il constata seulement une augmentation du volume de la rate qu'on pouvait accrocher sous le rebord costal.

Les urines ne contenaient ni albumine ni sucre.

Dans le courant de l'année 1897, notre confrère revit la malade cinq fois. Son état était toujours le même.

Le 15 janvier 1898, la pâleur persistait. La rate n'était plus accessible sous le rebord costal.

Rien dans les urines.

Etat actuel, juin 1898. — La malade est toujours très faible. Elle ne peut pas travailler, s'essouffle très facilement et se plaint de palpitations.

Depuis quelque temps ses jambes enflent le soir.

Elle se plaint de maux de tête depuis une quinzaine de jours.

L'appétit est mauvais. La malade va à la selle régulièrement.

Elle est pâle, mais ses lèvres sont encore assez roses.

La peau de la face est pigmentée en jaune brun. Celle du corps est d'une teinte jaunâtre.

L'*ictère des conjonctives* est net, moins marqué cependant que celui de notre dernière malade.

Il n'y a pas de fièvre.

Le pouls faible, régulier, bat 78 fois.

La percussion des poumons révèle de la sonorité sur toute leur étendue.

La matité cardiaque s'étend de la quatrième à la sixième côte ; elle n'atteint pas la ligne mamelonnaire gauche.

Le foie n'est pas augmenté de volume.

La matité de la rate s'étend de la huitième à la onzième côte et dépasse de 4 centimètres le rebord costal.

La palpation de la cavité abdominale ne révèle aucune saillie anormale.

Les malléoles sont légèrement œdématiées.

L'urine, jaune rougeâtre, contient de l'urobiline. Il n'y a ni albumine ni sucre, ni pigments biliaires.

Examen du sang. — Sur une préparation de sang frais nous apercevons à côté de globules rouges de forme et de coloration normales des macrocytes, des microcytes, de nombreux poikilocytes et par ci par là des globules rouges nucléés.

Le nombre des leucocytes n'est pas augmenté.

Nombre des hématies, 2.900.000, soit 58 0/0 du nombre normal.

Hémoglobine, 55 0/0.

On ordonne la liqueur de Fowler.

25 septembre 1899. — La malade revient nous voir à l'hôpital.

L'aspect des téguments et des muqueuses n'a pas changé Il est tel que nous l'avons observé pendant l'été de l'année 1898.

L'ictère des conjonctives est très net.

Pas de fièvre.

Le pouls est faible et régulier : 76 pulsations.

La rate est à peine palpable.

Pas d'œdème des membres inférieurs.

On trouve de l'urobiline dans l'urine ; cette dernière se trouble légèrement quaud on y ajoute de l'acide acétique et du ferrocyanure de potassium.

L'urine, abandonnée dans un verre, laisse déposer après quelques heures de repos un dépôt pulvérulent, abondant, de couleur rosée. En examinant ce dépôt au microscope nous n'y avons trouvé ni globules rouges ni cylindres épithéliaux.

Nous y avons vu par contre un grand nombre de petits cristaux d'urée et un certain nombre de leucocytes. Quelques-uns d'entre eux étaient accolés les uns aux autres. Sur certaines préparations, il n'y en avait pas du tout, sur d'autres on en voyait deux ou trois et même jusqu'à huit.

La malade n'a plus ses règles depuis un an. Elle a des pertes blanches.

1er octobre 1899. — On examine des préparations de sang desséchées et fixées.

Le nombre des leucocytes n'est pas augmenté.

Les hématies sont de grandeurs différentes. Les macrocytes sont les plus nombreux. Parmi les poikilocytes, les plus fréquents sont ceux en croissant.

Certains globules renferment des granulations réfringentes, rondes ou elliptiques, ne se colorant pas sur les préparations colorées.

Nous avons trouvé également quelques normoblastes et un mégaloblaste sur cinq préparations.

Nombre des globules rouges : 2.779.000, soit 55 à 58 0/0 du nombre normal.

Hémoglobine, 45 à 50 0/0

8 octobre. — J'ai été voir la malade avec mon confrère le Dr Heindl.

Son état est toujours le même.

L'anémie persiste. L'ictère des conjonctives est net ; celui du palais mou est moins marqué.

La rate est de nouveau accessible sous le rebord costal.

L'urine contient de l'urobiline, mais pas d'albumine ni de sucre.

Le Dr Heindl ouvre une veine et recueille environ 12 centimètres cubes de sang.

Ce sang est abandonné dans un endroit frais pendant quelques heures. Malgré les précautions habituelles la sédimentation n'est pas aussi parfaite que dans les cas précédents.

Le sérum n'est pas limpide et il est coloré en rouge comme le sang.

Nous n'en avons pas moins procédé à l'examen du sérum suivant les procédés ordinaires. La liqueur filtrée était verte, moins verte cependant que dans les cas précédents.

Nous avons constaté la présence de bilirubine dans le sérum, mais en moins grande quantité que chez nos autres malades.

La petite plaie veineuse a guéri rapidement par première intention.

28 octobre. — La malade ayant, sur nos conseils, ingéré des tablettes de moelle osseuse nous déclare qu'elle se sent beaucoup mieux.

Les symptômes objectifs sont d'ailleurs toujours les mêmes.

L'œdème des membres inférieurs atteint la partie moyenne des cuisses.

L'urine rouge brun foncé contient de l'urobiline.

18 novembre. — L'ictère des conjonctives et la teinte jaunâtre des téguments se sont accentués.

Les membres inférieurs ne sont plus œdématiés.

La malade se sent bien. Son appétit est bon. Elle va tous les jours à la selle.

28 novembre. — La malade se sent plus faible.

L'urine contient de l'urobiline.

3 janvier 1900. — La malade vient nous voir à l'hôpital. Son état n'a pas changé depuis l'automne dernier.

La rate dépasse le rebord costal de 4 centimètres. Elle est accessible à la palpation.

Les membres inférieurs sont œdématiés.

L'urine contient de l'urobiline.

24 janvier 1900. — Le Dr Heindl, appelé subitement auprès de la malade, l'a trouvée fébricitante (tempér. 38°6), apathique, somnolente.

Elle présente de l'incontinence d'urine.

Elle a vomi à plusieurs reprises des matières verdâtres.

Cinq jours après, la fièvre et la somnolence ont disparu. La malade a de la diarrhée, six à huit selles par jour.

L'anémie et la coloration jaune des téguments ont augmenté.

L'œdème des paupières et celui des malléoles persistent.

L'urobilinurie est considérable.

31 mars 1900. — Le Dr Heindl m'écrit : « La malade est plus anémique que jamais. Les conjonctives et les téguments sont nettement ictériques.

« Les membres inférieurs ne sont pas œdématiés.

« L'urine contient de l'urobiline ; pas d'albumine.

« La malade se sent très faible ; elle se plaint de maux de tête. Elle est prise souvent d'étourdissements et garde le lit presque continuellement. »

CONCLUSIONS

I. — L'anémie pernicieuse progressive est due à une hématolyse exagérée, se traduisant par les signes habituels aux maladies dans lesquelles on rencontre une destruction exagérée des globules du sang. Ces signes sont les suivants :

1° Une augmentation de la sécrétion biliaire, polycholie.

Altérations urinaires ; urobilinurie ; présence dans les urines de pigments biliaires et de pigment sanguin granuleux.

Augmentation du fer urinaire ; coloration sombre des matières fécales : ictère ;

2° Altérations morphologiques du sang ; poikilocytose ; mychrocythémie, macrocythémie, oligocythémie, polychromatophilie, bilirubinémie, hémoglobinémie, diminution de l'hémoglobine totale ;

3° Dépôts de pigments ferrugineux dans le foie, la rate et les reins (sidérose).

II. — Cette hémocytolyse a lieu dans le sang en circulation ; elle est due probablement à un poison hémolytique dont nous ignorons jusqu'ici l'origine et la nature.

III. — L'anémie pernicieuse progressive présente une grande analogie avec certains cas d'ictères hémolytiques acquis décrits par Chauffard et Widal. On a pu dans certains cas d'anémie pernicieuse à forme ictérique y déceler une diminution notable de la résistance globulaire.

IV. — La marche clinique de l'anémie pernicieuse progressive est souvent assez caractéristique pour qu'on puisse différencier cette affection des autres maladies s'accompagnant d'anémies graves.

Elle présente notamment des rémittences et des exacerbations qui lui donnent une physionomie tout à fait particulière.

Vu : le président de la thèse,
ROGER

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu, et permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

Addison. — On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. London, 1855.

Barclay. — Death from anæmia : two cases. Med. Times, 1851.

Samuel Wilks. — Cases of idiopathic fatty degeneration. Guy's Hospital rep. 1857 and lectures of pathological anatomy, 1859.

Bristowe. — Fatal anæmia. Pathol. society trans., I. 432. Medical Times and Gazette, I. 267. 1558.

Lebert. — Ueber essentielle anæmia. Wien, Med. Wochenschr., 1858.

Habershon. — On idiopathic Anæmia. Lancet, 1863, p. 518.

Lebert. — De l'anémie, oligocythémie, dysémie et de ses diverses formes. Archives générales, 1876. p. 385-416.

Osler and Gardner. — Case of progressive pernicious anæmia. Canada Med. Journal, 1877. Centralblatt für die Med. Wissenschaft, April 1877.

Pye Smith. — Two cases of progressive pernicious Anaemia, Virchow's Archiv. XVIII, 1876.

Byron Bramwell. — Med. Times, II, 1878.

Broadbent. — Essential anæmia. Practitioner, 1875.

Coupland. — Goulstonian lectures on anæmia. Lancet, I, 1881, p. 571.

Pye-Smith. — Idiopathic anæmia of Addison with commentary and tables of selected cases. Guy's Hosp. report. XXVI, 1883.

Baümler. — Centralblatt für Med. Wissenschaft, 1881, p. 560.

Sahli. — Deutsches Archiv. für Klinische Medizin, 1883, XXXII, 421.

Reyher. — Ibidem, 1884.

Runeberg. — Ibidem, 1888.

Samuel Fenwick. — On atrophy of the stomach. London, 1880, Lancet, II, 1877, p. 77.

Quincke. — *a*) Volkmann's Sammlung klin. Vortrage, n° 100, I, 1876 ; *b*) Centralblatt für Med. Wissenschaften, 1877, n° 47 ; *c*) Deutsch. Archiv für Klinische Mediz. B. 20. 1877 ; *d*) ibidem B. 25, 1879 u. B. 27, 1880.

Bramwell. — Edinb. Med. Journal, 1877.

Lépine. — Revue mensuelle de médecine et de chirurgie, 1877.

Mackenzie. — The lettsomian lectures on anæmia. Brith. Med. Journal, 1891.

Pepper. — Amer Journ. of medic. science, 1875.

Müller. — Die progressive perniciœse Anæmie. Zürich, 1877.

Fenwick. — Lancet, 1877.

Eichhorst. — Die progressive perniciœse Anæmie, Leipzig, 1878.

Silbermmann. — *a*) Berl. Klin. Wochenschr. 1886. n° 29 u 30, *b*) Virchow's Archiv, Bd 117, 1889.

Dunin. — Volkmanns Sammlung Klin. Vortraege, n°135, 1895.

Immermann. — Handbuch der allgemeinen Ernaehrungstoerungen, Ziemssen's spec. Pathol. u. Therapie Bd 13, 1879.

Hoffmann. — Lehrbuch der Constitutions-Krankheiten, Stuttgart, 1893.

Hunter. — Pernicious anæmia, 1901.

Taylor. — 64th annual meeting of the Brit. Med. Associat. in Carlisle, 1896. British Med. Journal, 1896.

Iakob. — Hufelandsche Gesellschaft in Berlin. Berl. Klin. Wochenschrift, 1898, n° 32.

Ehrlich. — Verhandlungen des XI Congresses f. innere Medizin, Wiesbaden, 1892.

Ehrlich und *Lazarus.* — Die Anæmie, I normale und pathol. Histologie des Blutes. Nothnagels spec. Pathol. u. Therapie. Wien, 1898.

Lazarus. — Die Anæmie, II klinik der Anæmien, Nothnagel's spec. Path. u. Therapie. Wien, 1900.

Schaumann. — Zur Kenntniss der sogen. Bothriocephalusanæmie, Berlin 1894. *b*) Volkmann's Sammlung klin. Vorträge, n° 287, 1900.

Hayem. — Du sang. Paris, 1889.

Krieg. — Med. Korrespondenzblatt des Würtemberg. Arzth, Vereins 1875.

Scheby-Buch. — Deutsch. Arch. für Klin. Med. Bd 17. 1876.

Strumpell. — Archiv für Heilkunde, Bd 17, 1876 u. Bd 18, 1877.

Laache. — *a*) Die Anæmie, Christiania 1883. *b*) Deutsch. Med. Wochenschr. 1891, n° 5.

Georgi. — Berl. Klin. Wochenschr. 1887, n° 44 u. 45.

Ewald. — *a*) Berl. Klin. Wochenschr. 1895, n° 45 ; *b*) Verein für innere Mediz. in Berlin. Deutsch. med. Wochenschr. 1898, n° 34.

Bartels. — Berl. Klin. Wochenschr. 1888, n° 3. Berl. Klin. Wochenschr. 1889, n° 43.

Grawitz. — Klin. Pathol. des Blutes. 2te Ausgabe. Berlin, 1902.

Limbeck. — Grundriss einer Klinischen Pathol. des Blutes, 2te Ausgabe, Iena, 1896.

Dieballa, — Zeitschrift für Klin. Med. Bd 31, 1896.

Copeman. — Lancet, 1887.

Paechtner. — Uber progress. perniciœse Anæmie. Dissertation Wurzburg, 1894.

Delpeuch. — De l'action de l'arsenic sur le sang. Thèse de Paris, 1880.

Stadelmann. — Archiv. für experiment. Patholog. u Pharmakol. Bd XIV, 1883.

Afanassiev. — Ueber Icterus u. Hæmoglobinemie. Zeitschrift für Klinische Medizin, Bd VI, 1883, S. 281.

Vast. — Thèse de Paris, 1899.

Naunyn und *Minkowski.* — Archiv fur experim. Pathol. und Pharmak. Bd 21, 1886.

Meunier. — Contribution à la pathogénie de la cirrhose pigmentaire. Thèse de Paris, 1898.

Biermer. — Correspondenzblatt für Schweizeraerzte, n° 1, 1872.

Aubertin. — Les réactions sanguines dans les anémies graves symptomatiques et cryptogénétiques. Thèse de Paris, 1905.

Imp. spéciale de la librairie Rousset, 12, rue Monsieur-le-Prince, Paris